

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Школа: Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки: 18.04.01 Химическая технология
 Отделение школы (НОЦ): Отделение химической инженерии

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

Тема работы
Определение противовоспалительного и обезболивающего средства индометилла методом флуоресцентного анализа

УДК: 615 276:543 545 2

Студент

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ73	Переверзева Наталья Игоревна		

Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОХИ	Короткова Елена Ивановна	Д.Х.Н.		

КОНСУЛЬТАНТЫ ПО РАЗДЕЛАМ:

По разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Криницына Зоя Васильевна	К.Т.Н.		

По разделу «Социальная ответственность»

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент ООД	Мезенцева Ирина Леонидовна			

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ:

Руководитель ООП	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ	Михеева Елена Валентиновна	К.Х.Н.		

Томск – 2019г.

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Школа: Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки (специальность): 18.04.01 Химическая технология
 Уровень образования: магистратура
 Отделение школы (НОЦ): Отделение химической инженерии
 Период выполнения: (осенний / весенний семестр 2018 /2019 учебного года)

Форма представления работы:

Магистерская диссертация

(бакалаврская работа, дипломный проект/работа, магистерская диссертация)

КАЛЕНДАРНЫЙ РЕЙТИНГ-ПЛАН выполнения выпускной квалификационной работы

Срок сдачи студентом выполненной работы:	10.06.2019
------------------------------------------	------------

Дата контроля	Название раздела (модуля) / вид работы (исследования)	Максимальный балл раздела (модуля)
15.04.2019 г.	Глава 1. Литературный обзор	20
01.05.2019 г.	Глава 2. Аппаратура и методика эксперимента	20
15.05.2019 г.	Глава 3. Исследование оптических свойств фармацевтической субстанции индомендила методом флуориметрии	30
20.05.2019 г.	Глава 4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	15
20.05.2019 г.	Глава 5. Социальная ответственность	15

СОСТАВИЛ:
Руководитель ВКР

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОХИ	Короткова Е.И.	Д.Х.Н.		

СОГЛАСОВАНО:

Руководитель ООП

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОХИ	Михеева Е.В.	К.Х.Н.		

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Школа Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки(специальность) 18.04.01 Химическая технология
 Отделение школы (НОЦ) Отделение химической инженерии

Планируемые результаты обучения

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)	Требования ФГОС, критериев и/или заинтересованных сторон
<i>Профессиональные компетенции</i>		
P1	Применять <i>глубокие</i> естественнонаучные, математические и инженерные <i>знания</i> для создания <i>новых</i> материалов	Требования ФГОС (ПК-2, 10, 12), Критерий 5 АИОР (п. 5.2.1), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P2	Применять <i>глубокие знания</i> в области современных технологий химического производства для решения <i>междисциплинарных</i> инженерных задач	Требования ФГОС (ПК-2, 4-7, ОК-4), Критерий 5 АИОР (пп. 5.2.1, 5.2.2), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P3	Ставить и решать <i>инновационные</i> задачи <i>инженерного анализа</i> , связанные с созданием материалов и изделий, с использованием системного анализа и моделирования объектов и процессов химической технологии	Требования ФГОС (ПК-2), Критерий 5 АИОР (пп. 5.2.1), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P4	Разрабатывать химико-технологические процессы, <i>проектировать</i> и использовать <i>новое</i> оборудование для создания материалов, конкурентоспособных на <i>мировом</i> рынке	Требования ФГОС (ПК-1, 17), Критерий 5 АИОР (п. 5.2.3), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P5	Проводить теоретические и экспериментальные <i>исследования</i> в области создания <i>новых</i> материалов, современных химических технологий, нанотехнологий	Требования ФГОС (ПК-14-16, ОК-2-6), Критерий 5 АИОР (п. 5.2.4), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P6	Внедрять, <i>эксплуатировать</i> современные высокотехнологичные линии автоматизированного производства, обеспечивать их <i>высокую эффективность</i> , соблюдать правила охраны здоровья и безопасности труда на химическом производстве, выполнять требования	Требования ФГОС (ПК-1, 10), Критерий 5 АИОР (п. 5.2.5), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>

Код результата	Результат обучения (выпускник должен быть готов)	Требования ФГОС, критериев и/или заинтересованных сторон
	по защите окружающей среды	
<i>Универсальные компетенции</i>		
P7	Использовать <i>глубокие знания по проектному менеджменту</i> для ведения <i>инновационной инженерной деятельности</i> с учетом юридических аспектов защиты интеллектуальной собственности	Требования ФГОС (ПК-3, 8, 13), Критерий 5 АИОР (п. 5.3.1), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P8	<i>Активно владеть иностранным языком</i> на уровне, позволяющем работать в иноязычной среде, разрабатывать документацию, презентовать и защищать результаты инновационной инженерной деятельности	Требования ФГОС (ПК-7, ОК-3) Критерий 5 АИОР (п. 5.3.2), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P9	Эффективно работать индивидуально, в качестве <i>члена и руководителя группы</i> , состоящей из специалистов различных направлений и квалификаций, демонстрировать ответственность за результаты работы и готовность <i>следовать корпоративной культуре</i> организации	Требования ФГОС (ПК-9, ОК-4, 5), Критерий 5 АИОР (п. 5.3.3), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P10	Демонстрировать <i>глубокие знания социальных, этических и культурных аспектов</i> инновационной инженерной деятельности, компетентность в вопросах <i>устойчивого развития</i>	Требования ФГОС (ПК-5, 6, 10), Критерий 5 АИОР (п. 5.3.4, 5.3.5), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i>
P11	<i>Самостоятельно учиться</i> и непрерывно <i>повышать квалификацию</i> в течение всего периода профессиональной деятельности	Требования ФГОС (ПК-11, ОК-1, 2, 6), Критерий 5 АИОР (5.3.6), согласованный с требованиями международных стандартов <i>EUR-ACE</i> и <i>FEANI</i> , ПС рег. 853 от 19.09.2016

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
 федеральное государственное автономное
 образовательное учреждение высшего образования
 «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ)

Школа: Инженерная школа природных ресурсов
 Направление подготовки (специальность): 18.04.01 Химическая технология
 Отделение школы (НОЦ): Отделение химической инженерии

УТВЕРЖДАЮ:
 Руководитель ООП

 (Подпись) (Дата) (Ф.И.О.)

ЗАДАНИЕ на выполнение выпускной квалификационной работы

В форме:

Магистерской диссертации

(бакалаврской работы, дипломного проекта/работы, магистерской диссертации)

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ73	Переверзева Наталья Игоревна

Тема работы:

Определение противовоспалительного и обезболивающего средства индометилла методом флуоресцентного анализа	
Утверждена приказом директора (дата, номер)	№ 2600/с от 04.04.2019

Срок сдачи студентом выполненной работы:	10.05.2019
------------------------------------------	------------

ТЕХНИЧЕСКОЕ ЗАДАНИЕ:

Исходные данные к работе <i>(наименование объекта исследования или проектирования; производительность или нагрузка; режим работы (непрерывный, периодический, циклический и т. д.); вид сырья или материал изделия; требования к продукту, изделию или процессу; особые требования к особенностям функционирования (эксплуатации) объекта или изделия в плане безопасности эксплуатации, влияния на окружающую среду, энергозатратам; экономический анализ и т. д.).</i>	В качестве объекта исследования использовалась субстанция индометилла (содержание чистого вещества $\geq 99,0\%$ производства ООО «Ифар», Россия). Проведен литературный обзор по тематике научно-исследовательской работы. В экспериментальной части описаны использованное оборудование, предоставлены методики проведения экспериментов, проанализированы полученные результаты, сделаны выводы.
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p>Перечень подлежащих исследованию, проектированию и разработке вопросов</p> <p><i>(аналитический обзор по литературным источникам с целью выяснения достижений мировой науки техники в рассматриваемой области; постановка задачи исследования, проектирования, конструирования; содержание процедуры исследования, проектирования, конструирования; обсуждение результатов выполненной работы; наименование дополнительных разделов, подлежащих разработке; заключение по работе).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - Введение; - Литературный обзор; - Аппаратура и методика эксперимента; - Экспериментальная часть исследования; - Обсуждение результатов; - Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение; - Социальная ответственность; - Выводы; - Список литературы; - Список публикаций; - Приложение А. - Приложение Б.
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Консультанты по разделам выпускной квалификационной работы

(с указанием разделов)

Раздел	Консультант
«Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»	Доцент ОСГН Криницына З.В.
«Социальная ответственность»	Ассистент ООД Мезенцева И.Л.
«Английский язык»	Старший преподаватель ОИЯ Михайлова О.В.

Названия разделов, которые должны быть написаны на русском и иностранном языках:

На русском: Глава 1 (Литературный обзор)

1.4.1 Спектрофотометрический анализ; 1.4.2 Электрохимический анализ;
1.4.4 Флуоресцентный анализ.

На английском: Chapter 1 (Literature review)

1.4.1 Spectrophotometric analysis; 1.4.2 Electrochemical analysis;
1.4.4 Fluorimetric analysis.

Дата выдачи задания на выполнение выпускной квалификационной работы по линейному графику	11.02.2019
-------------------------------------------------------------------------------------------------	------------

Задание выдал руководитель / консультант (при наличии):

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Профессор ОХИ ИШПР	Короткова Е.И.	К.Х.Н		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ73	Переверзева Н.И.		

**ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА
«ФИНАНСОВЫЙ МЕНЕДЖМЕНТ, РЕСУРСОЭФФЕКТИВНОСТЬ И
РЕСУРСОСБЕРЕЖЕНИЕ»**

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ73	Переверзева Наталья Игоревна

Школа	Инженерная школа природных ресурсов	Отделение (НОЦ)	Отделение химической инженерии
Уровень образования	Магистр	Направление/специальность	18.04.01 Химическая технология

Исходные данные к разделу «Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение»:	
1. Стоимость ресурсов научного исследования (НИ): материально-технических, энергетических, финансовых, информационных и человеческих.	Работа с информацией, представленной в российских и иностранных научных публикациях, аналитических материалах, статических бюллетенях и изданиях, нормативно-правовых документах.
2. Нормы и нормативы расходования ресурсов.	
3. Используемая система налогообложения, ставки налогов, отчислений, дисконтирования и кредитования.	
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
1. Оценка коммерческого потенциала, перспективности и альтернатив проведения научного исследования с позиции ресурсоэффективности и ресурсосбережения.	Проведение предпроектного анализа. Определение целевого рынка и проведение его сегментирования. Анализ причин и следствия проблем, оценка коммерциализации проекта.
2. Инициация научного проекта.	Определение целей и ожиданий, требований проекта. Определение заинтересованных сторон и их ожиданий.
3. Планирование процесса управления НТИ: структура и график проведения, бюджет, риски и организация закупок.	Составление структуры работ и календарного плана проекта. Определение бюджета НТИ.
4. Определение ресурсной, финансовой, экономической эффективности.	Проведение сравнительной оценки экономической эффективности научного исследования.
Перечень графического материала (с точным указанием обязательных чертежей):	
1. Карта сегментирования рынка готовых лекарственных средств 2. Диаграмма Исикавы 3. Иерархическая структура работ проекта 4. Диаграмма Ганта работ по проекту	

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	14.02.2019 г.
-------------------------------------------------------------	---------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Доцент ОСГН	Криницына З.В.	к.т.н		

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ73	Переверзева Н.И.		

ЗАДАНИЕ ДЛЯ РАЗДЕЛА «СОЦИАЛЬНАЯ ОТВЕТСТВЕННОСТЬ»

Студенту:

Группа	ФИО
2ДМ73	Переверзева Наталья Игоревна

Школа	Инженерная школа природных ресурсов	Отделение (НОЦ)	Отделение химической инженерии
Уровень образования	Магистр	Направление/специальность	18.04.01 Химическая технология

Исходные данные к разделу «Социальная ответственность»:	
1. Характеристика объекта исследования (вещество, материал, прибор, алгоритм, методика, рабочая зона) и области его применения.	<p>Объект исследования: субстанция индометилла (противовоспалительное лекарственное средство);</p> <p>Методика: спектрофлуориметр «Флюорат-02 Панорама» (г. Санкт-Петербург);</p> <p>Рабочая зона: аналитическая лаборатория ТПУ;</p> <p>Область применения: химико-фармацевтическая промышленность.</p>
Перечень вопросов, подлежащих исследованию, проектированию и разработке:	
<p>1. Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности:</p> <p>– специальные (характерные при эксплуатации объекта исследования, проектируемой рабочей зоны) правовые нормы трудового законодательства;</p> <p>– организационные мероприятия при компоновке рабочей зоны.</p>	<p>Все правовые вопросы укладываются в трудовой кодекс. Трудовой кодекс Российской Федерации от 30.12.2001 N 197-ФЗ (ред. от 31.12.2014) ПНД Ф 12.13.1-03. Методические рекомендации. Техника безопасности при работе в аналитических лабораториях (общие положения).</p>
<p>2. Производственная безопасность:</p> <p>2.1. Анализ выявленных вредных и опасных факторов при разработке и эксплуатации проектируемого решения;</p> <p>2.2. Обоснование мероприятий по снижению уровней воздействия опасных и вредных факторов на исследователя (работающего).</p>	<p>В подразделе 2.1 приведены возможные опасные и вредные факторы: согласно ГОСТ 12.0.003-2015:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Отклонение показателей микроклимата. 2. Превышение уровня шума. 3. Недостаточная освещенность рабочей зоны. 4. Химические вещества. 5. Наличие электромагнитных полей промышленных частот. 6. Повышенное значение напряжения в электрической цепи. <p>В подразделе 2.2 разрабатываются решения, обеспечивающие снижение влияния выявленных опасных и вредных факторов на работающих местах. Также предлагаются мероприятия, обеспечивающие</p>

	безопасность технологического процесса и эксплуатации оборудования.
3. Экологическая безопасность: – защита селитебной зоны; – анализ воздействия объекта на атмосферу (выбросы); – анализ воздействия объекта на гидросферу (сбросы); – анализ воздействия объекта на литосферу (отходы); – разработать решения по обеспечению экологической безопасности со ссылками на НТД по охране окружающей среды.	В ходе работы вредные вещества не воздействуют за селитебную зону, нет выбросов на атмосферу, гидросферу, литосферу. В данной выпускной диссертационной работе использовалась лекарственная субстанция индометилла, которая не оказывает никакого вредного воздействия на окружающую среду.
4. Безопасность в чрезвычайных ситуациях: – перечень возможных ЧС при разработке и эксплуатации проектируемого решения; – выбор наиболее типичной ЧС; – разработка превентивных мер по предупреждению ЧС; – разработка действий в результате возникшей ЧС и мер по ликвидации её последствий.	Квалификация возможных чрезвычайных ситуаций. Для лаборатории физико-химических методов анализа наиболее вероятная ЧС — это техногенная авария в виде пожара. Указаны меры по предупреждению возникновения пожара, а также профилактические организационные мероприятия.

Дата выдачи задания для раздела по линейному графику	25.02.2019 г.
------------------------------------------------------	---------------

Задание выдал консультант:

Должность	ФИО	Ученая степень, звание	Подпись	Дата
Ассистент ООД	Мезенцева И.Л.			

Задание принял к исполнению студент:

Группа	ФИО	Подпись	Дата
2ДМ73	Переверзева Н.И.		

Реферат

Выпускная магистерская диссертация на тему «Определение противовоспалительного и обезболивающего средства индометила методом флуоресцентного анализа» выполнена магистрантом группы 2ДМ73 Отделения химической инженерии Переверзевой Н.И., под руководством доктора химических наук Коротковой Е.И.

Данная дипломная работа состоит из введения, литературного обзора, информации об использованной аппаратуре и методике эксперимента, экспериментальной части, обсуждения результатов, финансового менеджмента, социальной ответственности, заключения, списка литературы, списка публикаций и приложений.

Ключевые слова: индометил, фармацевтическая субстанция, флуориметрический анализ.

Цель работы – разработка методики определения нового противовоспалительного и обезболивающего средства индометила методом люминесцентного анализа.

Исследован сигнал флуоресценции анализируемой фармацевтической субстанции ИМЛ в различных растворителях (этанол, метанол, ацетонитрил, ДМСО, ДМФА). Осуществлен подбор рабочих параметров регистрации сигнала флуоресценции ИМЛ, построен градуировочный график зависимости интенсивности сигнала от концентрации вещества. Исследовано влияние вспомогательных веществ в лекарственной форме на аналитический сигнал. Проведено количественное определение действующего вещества ИМЛ в модельной фармацевтической субстанции. Определены метрологические характеристики разработанной методики.

Выпускная работа выполнена в текстовом редакторе MicrosoftWord 2010 шрифтом TimesNewRoman №14, с использованием прикладной программы: «Panorama».

Магистерская диссертация изложена на 129 страницах, содержит 33 рисунков, 35 таблиц, 38 литературных источников.

Список обозначений и сокращений

ИМЛ – индометил

ИМЦ - индометацин

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ЛВ – лекарственное вещество

ЛП – лекарственный препарат

ЛС – лекарственное средство

ЛФ – лекарственная форма

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат

НПВС – нестероидное противовоспалительное средство

ФС – фармацевтическая субстанция

ДМСО – диметилсульфоксид

ДМФА - диметилформамид

Содержание

	Список обозначений и сокращений	12
	Введение	16
Глава 1	Литературный обзор	19
1.1	Нестероидные противовоспалительные препараты в современном мире	19
1.1.1	Побочные эффекты для организма человека при применении нестероидных противовоспалительных препаратов	24
1.1.2	Механизм действия нестероидных противовоспалительных препаратов на организм человека	27
1.2	Физико-химические свойства индометилла	28
1.3	Методы идентификации индометилла	29
1.3.1	Спектральный анализ	29
1.3.2	Элементный анализ ИК-спектра	29
1.3.3	Элементный анализ ¹ H-ЯМР спектра	30
1.4	Методы определения индометилла и его предшественника индометина	31
1.4.1	Спектрофотометрический анализ	31
1.4.2	Электрохимический анализ	36
1.4.3	Хроматографический анализ	43
1.4.4	Флуоресцентный анализ	44
Глава 2	Аппаратура и методика эксперимента	49
2.1	Приборы, объекты исследования и реактивы	49
2.1.1	Оборудование	49
2.1.2	Объект исследования	51
2.1.3	Реактивы	51
2.1.4	Приготовление исследуемых растворов	51
2.2	Методика эксперимента	52
2.2.1	Методика проведения флуоресцентного анализа индометилла с различными растворителями в исследуемых растворах	52
Глава 3	Исследование оптических свойств фармацевтической субстанции индометилла методом флуориметрии	53
3.1	Исследование оптических свойств индометилла в различных растворителях	53
3.1.1	Исследование индометилла в растворе этанола	53
3.1.2	Исследование индометилла в растворе диметилсульфооксида	54
3.1.3	Исследование индометилла в растворе ацетонитрила	54
3.1.4	Исследование индометилла в растворе метанола	55
3.1.5	Исследование индометилла в растворе диметилформамида	56
3.2	Исследование флуоресцентных свойств фармацевтической субстанции индометилла и определение рабочей длины волны возбуждения флуоресценции	57
3.3	Подбор дополнительных рабочих параметров регистрации сигнала флуоресценции индометилла	59
3.4	Исследование влияния вспомогательных веществ в лекарственной	61

	форме на аналитический сигнал	
3.5	Построение градуировочного графика	62
3.6	Метрологические аспекты методики определения действующего вещества индометила в фармацевтической субстанции	64
Глава 4	Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение	67
4.1	Предпроектный анализ	67
4.1.1	Потенциальные потребители результатов исследования	67
4.1.2	Диаграмма Исикавы	68
4.1.3	Оценка готовности проекта к коммерциализации	68
4.1.4	Методы коммерциализации результатов научно-технического исследования	70
4.2	Инициация проекта	71
4.2.1	Цели и результат проекта	72
4.2.2	Организационная структура проекта	72
4.2.3	Ограничения и допущения проекта	74
4.3	Планирование управления научно-техническим проектом	74
4.3.1	Иерархическая структура работ проекта	74
4.3.2	Контрольные события проекта	75
4.3.3	План проекта	76
4.3.4	Бюджет научного исследования	77
4.3.5	Расчет материальных затрат научно – технического исследования	77
4.3.6	Основная заработная плата	79
4.3.7	Матрица ответственности	81
4.3.8	План управление коммуникациями проекта	82
4.3.9	Реестр рисков проекта	82
4.4	Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования	83
4.4.1	Оценка сравнительной эффективности исследования	83
Глава 5	Социальная ответственность	86
5.1	Правовые и организационные вопросы обеспечения безопасности	86
5.2	Производственная безопасность	87
5.2.1	Анализ опасных и вредных производственных факторов	88
5.2.2	Обоснование мероприятий по снижению уровней воздействия опасных и вредных факторов на исследователя (работающего)	93
5.3	Экологическая безопасность	95
5.4	Безопасность в чрезвычайных ситуациях	96
	Заключение	99
	Выводы	101
	Список публикаций студента	102
	Список использованных источников	103
	Приложение А	107
	Приложение Б	123

Введение

Актуальность работы

В современной медицине актуальной проблемой является лечение дегенеративных и воспалительных заболеваний опорно-двигательного аппарата. При возникновении артритов, наблюдаются хронические боли и воспалительные процессы (более чем у 10% населения). Также имеют место быть проблемы, связанные с возникновением остеоартроза (более чем у 7% населения). Для лечения таких заболеваний широко применяются НВСП. Но, кроме положительного эффекта существует и противоположный – такие препараты вызывают серьезные побочные эффекты, например, поражение всех органов желудочно-кишечного тракта. В связи с этим, актуальной задачей для фармацевтических компаний и научных центров является разработка новых формуляций и низкотоксичных производных НВСП, которые позволят повысить эффективность и безопасность фармакотерапии артритов в мире.

Самым лучшим решением данной проблемы являлось создание нового лекарственного препарата - пролекарства на основе новой малотоксичной молекулы – производного индолилуксусной кислоты (ментилового эфира индометацина) и специально подобранной лекарственной формы, обеспечивающей целевую доставку активного вещества в зону воспаления и минимизацию системных токсических эффектов.

Кроме медицины и биологии имеется необходимость в химии, так как различные фармацевтические субстанции нарабатываются при помощи органического синтеза, а методы аналитической химии могут показать работоспособность нового перспективного препарата.

Целью магистерской диссертации является разработка методики определения нового противовоспалительного и обезболивающего средства «Индоментил» методом флуоресцентного анализа.

Задачи исследования

1. Подбор и исследование влияния различных растворителей на аналитический сигнал исследуемого раствора.
2. Изучение люминесцентных свойств фармацевтической субстанции и определение рабочих длин волн возбуждения и регистрации.
3. Подбор дополнительных рабочих параметров для регистрации сигнала люминесценции.
4. Исследование влияния вспомогательных веществ в лекарственной форме на аналитический сигнал.
5. Количественное определение ИМЛ.
6. Расчет метрологических характеристик разрабатываемой методики.

Научная новизна

Разработанный препарат является инновационным решением в области противовоспалительной терапии и не имеет прямых мировых аналогов. Так как данный препарат новый, ранее никем не исследованный, актуально заниматься созданием способов экспрессного и точного количественного определения действующего вещества в нем. Фармацевтическая субстанция ИМЛ позволяет использовать метод флуоресцентного анализа для определения количественного содержания.

Метод флуориметрии обладает неоспоримыми преимуществами по сравнению с традиционными методами:

1. Сверхвысокая чувствительность (использование современной инструментальной базы позволяет идентифицировать и анализировать отдельные молекулы);
2. Мультиплексность детекции (возможность наблюдения за несколькими объектами одновременно при условии несовпадения между собой спектров эмиссии этих объектов);
3. Экспрессность (процесс флуоресценции происходит за наносекунды, что позволяет сократить время анализа).

Все эти преимущества позволяют использовать метод флуориметрии для определения противовоспалительного средства индометилла.

Практическая значимость

Создание экспрессного и высокочувствительного способа количественного определения нового обезболивающего, противовоспалительного средства ИМЛ в продукции фармацевтической промышленности.

Глава 1. Литературный обзор

1.1 Нестероидные противовоспалительные препараты в современном мире

Одной из актуальных проблем современной медицины являются заболевания опорно-двигательного аппарата. Известно, что более 20 % населения планеты страдают от хронических болей, связанных с дорсопатиями, остеоартрозом, ревматоидным и псориатическим артритом [1].

Для лечения данных заболеваний широкое применение находят нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Благодаря исследованиям, проведенным ВОЗ (Всемирная Организация Здравоохранения), стало известно, что около 20% всех людей на земле регулярно применяют препараты данной группы [2]. В клинической практике широко применяются НПВП, многие препараты из данной группы ЛС продаются без рецептов врачей. Основными потребителями данных препаратов являются люди старше 60 лет (более 30 млн. человек в мире), кроме того, большая востребованность НПВП объясняется наличием в данных препаратах противовоспалительных, анальгезирующих и жаропонижающих эффектов.

За последние 30 лет применение НПВП значительно выросла и в данную группу ЛС входит большое количество препаратов, которые отличаются между собой способом применения и механизмом действия.

В зависимости от выраженности химической структуры и противовоспалительной активности НПВП можно разделить на следующие группы (табл. 1).

Терапевтические эффекты повысили востребованность НПВП при лечении воспалительных заболеваний, однако, в случаях длительного применения, эти препараты могут стать причиной проблем, связанных с гастропатией и энтеропатией, в связи с чем, существует острая необходимость в разработке новых подходов, которые могут сделать применение НПВП безопаснее. В настоящее время открытие новых препаратов для лечения

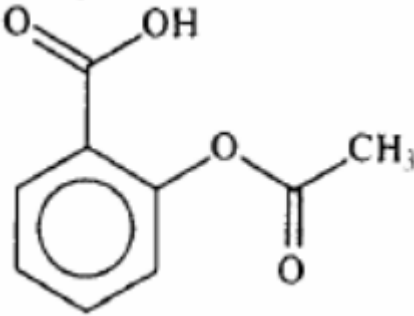
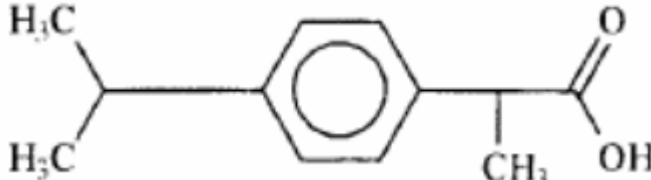
хронического воспаления без побочных эффектов является одной из основных проблем для фармацевтической промышленности.

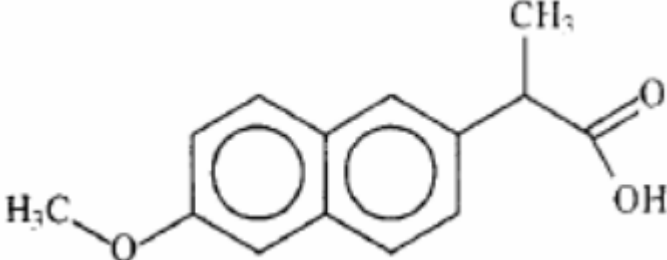
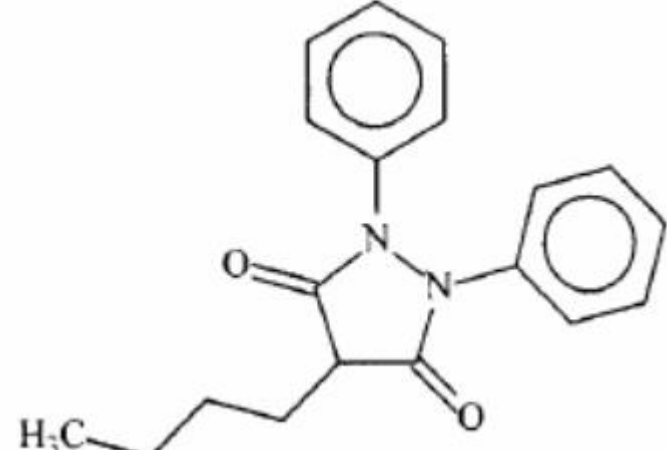
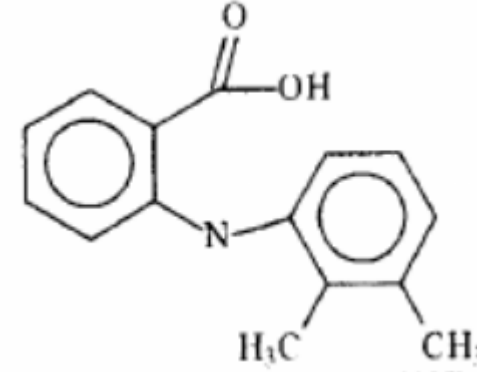
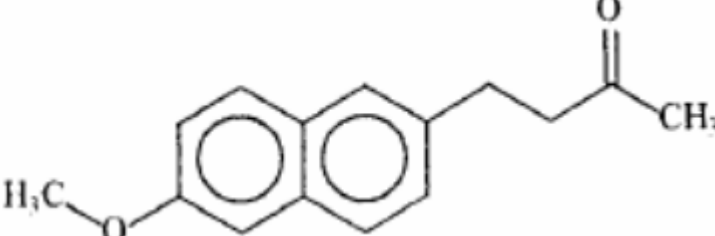
В современной химико-токсикологической и судебно-медицинской экспертной практике при исследовании биологических жидкостей человека обнаруживаются НПВП [3].

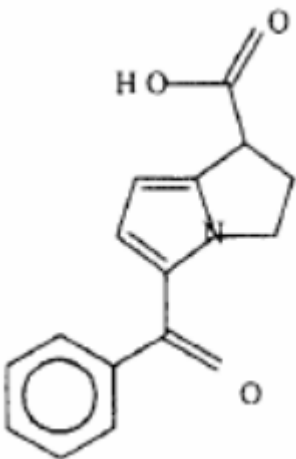
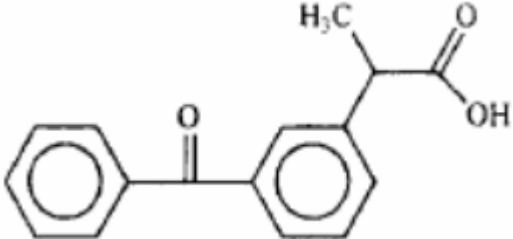
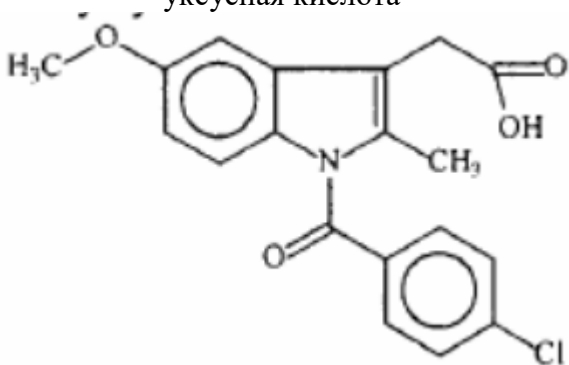
Существует более 50 различающихся по химической структуре лекарственных средств, относящихся к классу НПВП. Эти лекарственные вещества относятся к производным различных групп соединений пиразолона и производных ряда органических кислот: салициловой (ацетилсалициловая кислота), индолуксусной (индометацин, сулиндак), фенилуксусной (диклофенак-натрий, диклофенак-калий), пропионовой (ибупрофен, напроксен), антраниловой (мефенамовая кислота). Традиционно применяемые в медицинской практики НПВП представлены в табл. 1.

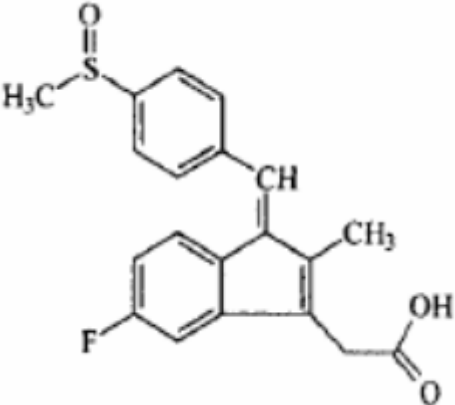
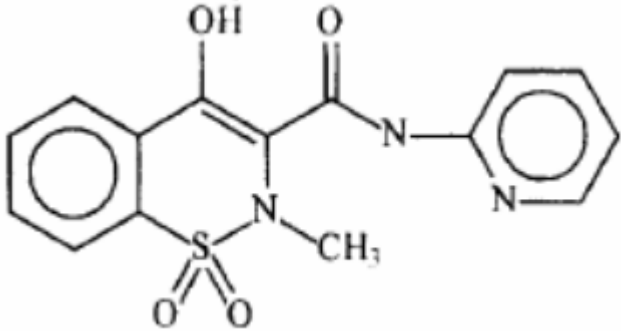
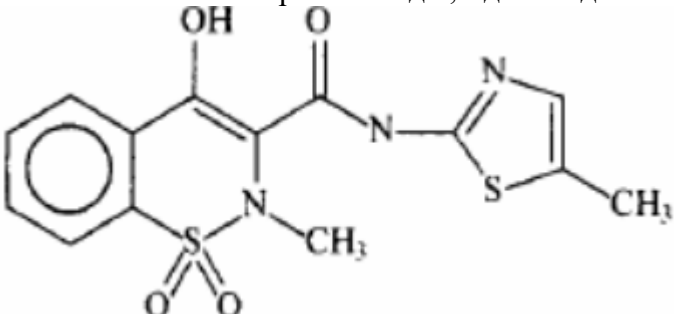
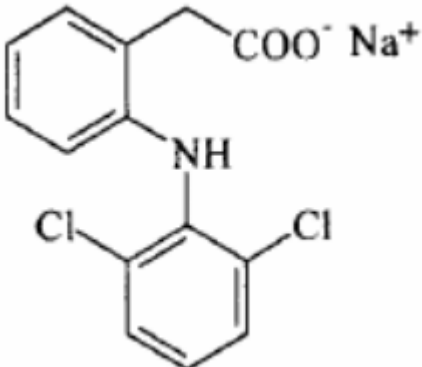
Таблица 1.

Характеристика некоторых НПВС

Лекарственное средство	Применение (по данным Регистра лекарственных средств РФ и фармакопей разных стран)	Максимальная суточная доза, мг
<p>1. Ацетилсалициловая кислота (Аспирин) (Acetylsalicylicum acid – Acidum acetylsalicylicum) 2-(Ацетилокси)бензойная кислота</p> 	РЛС, USP,EP,BP,JP	4000
<p>2. Ибупрофен (Ibuprofen- Ibuprofenum) (2RS)-2-[4-(2-метилпропил) фенил]пропановая кислота</p> 	РЛС, USP,EP,BP,JP	2400

<p>3. Напроксен (Naproxen-Naproxenum) (S)-6-Метокси-α-метил-2-нафталинуксусная кислота</p> 	<p>РЛС, USP,EP,BP,JP</p>	<p>1250</p>
<p>4. Фенилбутазон (Phenylbutazone-Phenylbutazonum) 4-Бутил-1,2-дифенил-3,5-пиразолидиндион</p> 	<p>РЛС, USP,EP,BP,JP</p>	<p>350</p>
<p>5. Мефенамовая кислота (Mefenamic acid – Acidum mefenamicum) 2-(2,3- диметифениламино) бензойная кислота</p> 	<p>РЛС, USP,EP,BP,JP</p>	<p>1500</p>
<p>6. Набуметон (Nabumeton-Nabumetonum) 4-(6-метокси-2-нафталинил)-2-бутанон</p> 	<p>РЛС,EP,BP</p>	<p>1000</p>
<p>7. Кеторолак (Ketorolac-Ketorolacum) (±)-5-бензоил-2,3-дигидро-1Н-пирролизин-1-карбоновая кислота (в виде соединения с 2-амино-2-</p>	<p>РЛС, USP ,JP</p>	<p>60</p>

<p>гидроксиметил-1,3-пропандиолом)</p> 		
<p>8. Кетопрофен (Ketoprofen-Ketoprofenum) (2RS)-2-(3-бензоилфенил)пропановая кислота</p> 	<p>РЛС, USP,EP,BP,JP</p>	<p>300</p>
<p>9. Индометацин (Indometacin-Indometacinum) 1-(4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метил-1Н-индол-3-уксусная кислота</p> 	<p>РЛС, USP,EP,BP,JP</p>	<p>200</p>
<p>10. Сулиндак (Sulindac - Sulindacum) (Z)-5-фтор-2-метил-1-[4-(метилсульфонил)бензилиден]инден-3-уксусная кислота</p>	<p>USP,EP,BP,JP</p>	<p>350</p>

		
<p>11. Пироксикам (Piroxicam-Piroxicamum) 4-гидрокси-2-метил-3-Н-2-пиридил-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид-1,1-диоксид</p> 	<p>РЛС, USP,EP,BP,JP</p>	<p>30</p>
<p>12. Мелоксикам (Meloxicam-Meloxicamum) 4-гидрокси-2-метил-N-(5-метил-2-тиазолил)-2Н-1,2-бензотиазин-3-карбоксамид 1,1-диоксид</p> 	<p>РЛС,BP</p>	<p>15</p>
<p>13. Диклофенак (Diclofenac) Натриевая соль-2-[(2,6-дихлорфенил)амино]-фенилуксусной кислоты (в виде натриевой соли)</p> 	<p>РЛС, USP,EP,BP,JP</p>	<p>150</p>

Химическая классификация целесообразна как для прогнозирования клинической эффективности, так и токсичности того или иного НПВП [4].

1.1.1 Побочные эффекты для организма человека при применении нестероидных противовоспалительных препаратов

Все НПВП вызывают побочные действия, в следствие широкого применения при различных патологических состояниях. Также их бесконтрольно используют в качестве обезболивающего и жаропонижающего средства. Некоторые фармацевтические препараты (анальгин и амидопирин) и вовсе исключены из медицинского применения или имеют право на ограниченное использование, это связано с образованием соединений нитрозаминов с амидопирином в желудочно-кишечном тракте, обладающих канцерогенными свойствами [5]. Из-за большой частоты развития агранулоцитоза (апластическая анемия) и фатальных смертельных исходов, применение анальгина должно проводиться под тщательным наблюдением клинической лаборатории.

Основным негативным свойством всех НПВП является высокий риск развития нежелательных реакций со стороны желудочно-кишечного тракта. У 30-40% больных, получающих НПВП, отмечаются диспептические расстройства, у 10-20% - эрозии и язвы желудка, у 2-5% - кровотечения и перфорации [6].

На данный момент у НПВП выделен наиболее распространенный синдром – это гастродуоденопатия. Он оказывает влияние на слизистую человека, обусловлен системностью действия препарата. Поэтому здесь имеет место ректальное и парентеральное введение подобного лекарственного препарата [7]. Действие этого синдрома чаще всего наблюдается у женщин, повреждения локализуются в препилорическом и антральном отделах желудка.

Самый распространенный побочный эффект, которым может сопровождаться применение НПВП – язвообразование. Известно, что у больных, страдающих артритом оно встречается в 2-2,5 раза чаще, нежели у здоровых лиц [8].

Существуют определенные различия, между язвами, которые возникли спонтанно и язвами, возникшими в следствие применения НПВП. Первое различие состоит в том, что язвы, возникшие в результате применения НПВП, не имеют симптомов. Эти диагнозы устанавливают при фиброгастродуоденоскопии. Второе различие состоит в том, что после нескольких недель приёма НПВП язва уменьшается, так как слизистая оболочка желудка привыкает к длительному влиянию кислот. Ряд экспериментов показал, что наиболее опасными могут считаться первые недели приёма НПВП. Эндоскопическое обследование, проведённое у пациентов, применявших непрерывную терапию НПВП на протяжении 6 месяцев, показало, что только у 32% пациентов слизистая желудка остаётся в норме. У оставшихся 68% были выявлены патологические изменения слизистой [9]. Гистологически, слизистая вокруг язвы, вызванной НПВП, обычно нормальная или только слегка воспалена в отличие от хронического гастрита при типичных хронических язвах желудка.

Одной из главных причин поражения слизистой оболочки желудка (СОЖ) является влияние НПВП на синтез ПГ и простаглицлина, принимающих участие в регуляции желудочного кровообращения. ПГ-Е в СОЖ угнетает секрецию желудочного сока, уменьшает содержание в нем соляной кислоты и пепсина, уменьшая секрецию, стимулируемую пентагастрином. Подавляя образование ПГ путем блокирования ЦОГ, НПВП ведут к снижению рН желудочного сока, нарушению процессов образования защитных мукополисахаридов, снижению репаративной способности слизистой оболочки, увеличению отторжения эпителия СОЖ. Снижение синтеза ПГ приводит к уменьшению внутриклеточного цАМФ и энергообразования, вследствие чего нарушается микроциркуляция в СОЖ.

Наряду с этим происходит торможение ПГ – биосинтез из гликолипидов и фосфолипидов, из-за которых уменьшается устойчивость СОЖ к воздействию кислотной агрессии [10].

Механизм поражения СОЖ включает местное токсическое действие высоких доз окисляемой АСК или другие повреждения на клеточном уровне.

АСК, при диссоциации в обкладочных клетках, образует протоны, которые угнетают функцию митохондрий, необходимых для продукции АТФ, а протоны способствуют освобождению лизосомальных ферментов, которые приводят к аутолизу клеток [11].

Одной из причин поражения СОЖ может быть снижение разности трансмукозного потенциала в желудке и повышение обратной диффузии ионов H^+ , а в кислой среде - увеличение проницаемости апикальных мембран СОЖ. АСК даже в низких концентрациях вызывает дезорганизацию желудочного сурфактанта. Считается также, что АСК вызывает нарушение плотности соединений между эпителиальными клетками в СОЖ и снижает ее барьерную функцию. НПВП поражают гидрофобный слой на поверхности СОЖ, обедняют состав фосфолипидов, ингибируют секрецию компонентов желудочной слизи - гексозаминов, фукоз, мукополисахаридов. Под воздействием АСК разрушается гликопротеин поверхностного слоя СОЖ в теле желудка на 54%, в антральном отделе на 72%, тогда как повышение гликопротеинов связывают с началом заживления язвенного дефекта [12].

В механизме ulcerогенного действия НПВП определенную роль играет изменение перекисного окисления липидов. Образующиеся в результате токсического действия НПВП продукты свободно-радикального окисления принимают участие в поражении СОЖ, а также участвуют в разрушении мукополисахаридов. Парацетамол при передозировке способен вызвать тяжелые поражения печени, заключающиеся в повышении перекисного окисления липидов, повреждении микросомальных мембран печени, развитии центрлобулярных некрозов [13].

Не исключено, что нарушение целостности СОЖ связано не только с влиянием НПВП на синтез ПГ, но также с уменьшением синтеза лейкотриенов в связи с угнетением ЛОГ, что в свою очередь приводит к уменьшению количества слизи, обладающей гастропротективными свойствами.

Основными факторами риска развития НПВП-гастропатии считают следующие: возраст старше 65 лет, курение, злоупотребление алкоголем, наличие в анамнезе заболеваний желудочно-кишечного тракта, сопутствующий

приём глюкокортикоидов, иммуносупрессантов, антикоагулянтов, длительная терапия НПВП, приём больших доз или одновременный приём двух или более препаратов этой группы [14].

1.1.2 Механизм действия нестероидных противовоспалительных препаратов на организм человека

Эффективность и безопасность НПВП связаны с избирательным подавлением активности ферментов циклооксигеназ – ключевых ферментов, регулирующих превращение арахидоновой кислоты в простагландины, простациклин (PGI₂) и тромбоксан (TxA₂). Простагландины выполняют защитную функцию в слизистой оболочке желудка, поэтому уменьшение их синтеза порождает язвенно-эрозивный процесс. Выраженность противовоспалительных свойств НПВП зависит от степени ингибирования ЦОГ. Отмечен следующий порядок активности НПВП: меклофенамовая кислота, супрофен, индометацин, диклофенак, мефенамовая кислота, флуфенамовая кислота, напроксен, фенилбутазон, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен. Определенное значение в механизме противовоспалительного действия НПВП имеет ингибирование освобождения гистамина и серотонина, которые играют существенную роль в воспалительном процессе. НПВП снижают интенсивность биологического окисления, фосфорилирования и гликолиза и выполняют роль ловушек свободных радикалов, основным источником которых являются реакции метаболизма арахидоновой кислоты. При детальном исследовании ЦОГ было установлено, что эти ферменты существуют в нескольких изоформах. ЦОГ-1 является конститутивной, то есть работает практически постоянно и выполняет физиологически важные функции. Ингибирование ЦОГ-1 является неселективными НПВП и порождает такие побочные эффекты, как язвенно-эрозивный процесс, бронхоспазм, боль в ушах, задержка воды в организме. ЦОГ-2 является индуцибельной, то есть начинает функционировать при определённых ситуациях, например, при воспалении. ЦОГ-2 экспрессируется макрофагами, синовиоцитами, фибробластами, гладкой сосудистой мускулатурой, хондроцитами и эндотелиальными клетками после индуцирования их

цитокинами или факторами роста. Ингибирование ЦОГ-2 рассматривается как один из основных механизмов противовоспалительной активности НПВП, так как при селективном ингибировании данной циклооксигеназы можно минимизировать многие побочные симптомы, наблюдаемые при ингибировании ЦОГ-1 [15].

1.2 Физико-химические свойства индометилла

Исследуемая молекула, полученная на основе производного индолилуксусной кислоты – метилового эфира индометацина, получила название индометил (ИМЛ).

Химическое наименование - [5-Метил-2-(пропан-2-ил) циклогексан-1-ил] {[2-метил-5-метокси-7-(4-хлорбензоил)-1Н-индол-3-ил]ацетат}.

Эмпирическая формула - $C_{29}H_{34}ClNO_4$.

Структурная формула ИМЛ приведена на (рис. 1).

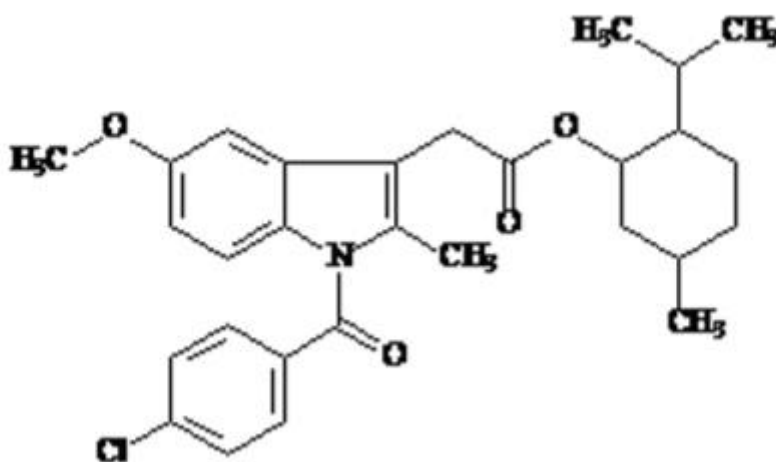


Рисунок 1. Химическая формула молекулы ИМЛ

По внешнему виду это мелкокристаллический порошок белого или почти белого цвета, без запаха, который растворим в спирте, умеренно растворим в диметилформамиде, практически нерастворим в хлороформе и воде, имеет температуру плавления от 73 до 75°C, не имеет каких-либо посторонних примесей.

1.3 Методы идентификации индоментила

1.3.1 Спектральный анализ

По результатам спектрального анализа (рис.2) 0,05 мг/мл раствора субстанции ИМЛ в этаноле установлено, что в области от 270 до 500 нм имеется полоса поглощения с максимумом при длине волны 320 ± 2 нм.

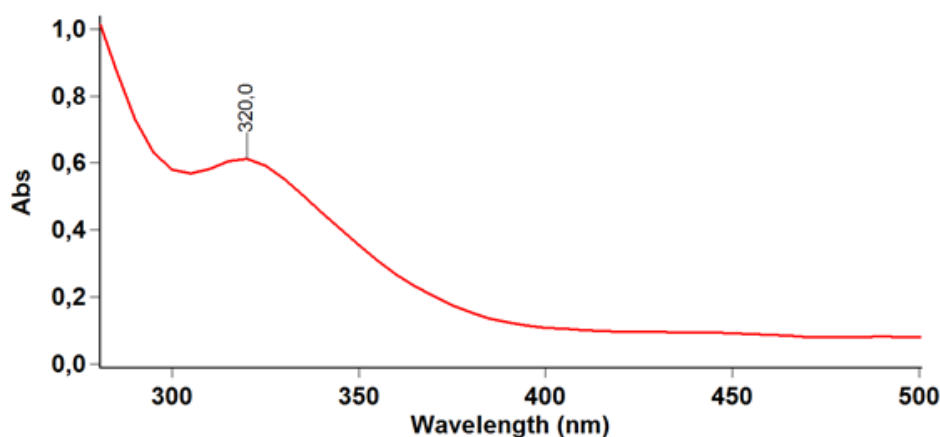


Рисунок 2. УФ-спектр ИМЛ

1.3.2 Элементный анализ ИК-спектра

В ИК-спектре образца ИМЛ (рис.3), снятого в диске с калия бромидом в области от 4000 до 400 см^{-1} наблюдалась серия полос поглощения (2958 , 2924 , 2867 см^{-1}) алифатических С-Н связей, обусловленных ментильным фрагментом. Полоса поглощения при 1726 см^{-1} обусловлена валентными колебаниями сложноэфирной С=О группы, а при 1726 см^{-1} – валентными колебаниями карбонила 4-хлорбензоильной группы. Таким образом, данные ИК-спектроскопии подтвердили наличие в молекуле исследуемого вещества двух карбонильных групп и фрагмента с большим количеством алифатических С-Н связей.

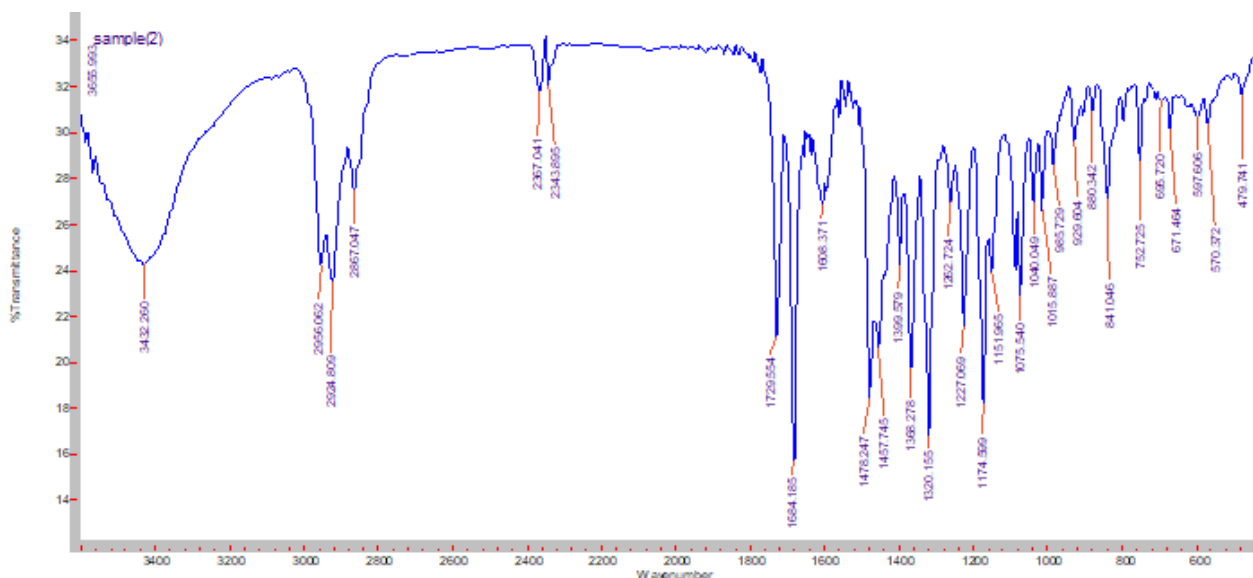


Рисунок 3. Инфракрасный спектр ИМЛ

1.3.3 Элементный анализ ^1H -ЯМР спектра

Спектры ^1H ЯМР были записаны на спектрометре «Bruker AC-400» в растворе ДМСО- d_6 с использованием стандартных методик фирмы. В спектре (рис. х) наблюдались сигналы протонов как "индометациновой", так и "ментольной" частей молекулы. К первым относятся сигналы при 7,65 м.д. интенсивностью 4 протонные единицы принадлежат протонам 4-хлорбензоильной группы; два дублета и дублет-дублетный сигналы по 1 протонной единице каждый (6,99 м.д., д, $J = 2,5$ Гц; 6,93 м.д., д, $J = 9,0$ Гц; 6,72 м.д., дд, $J = 2,5$ и $J = 9,0$ Гц) принадлежат протонам индольного фрагмента в положениях 4, 7 и 6, соответственно; синглетные сигналы интенсивностью по 3 протонные единицы обусловлены наличием метоксигруппы в положении 5 (3,76 м.д.) и метильной группы в положении 2 (2,21 м.д.); протоны метиленовой группы, в отличие от аналогичных в индометацине, неэквивалентны (из-за наличия в ментольной части молекулы асимметрических атомов углерода) и проявляются в виде двух дублетов при 3,77 и 3,72 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия 16,0 Гц. Ко вторым относятся три дублета метильных групп: 0,61 м.д. с константой спин-спинового взаимодействия 6,9 Гц ($j\text{-CH}_3$), 0,86 и 0,77 м.д. с константами спин-спинового взаимодействия 6,6 и 7,0 Гц, соответственно (h и $i\text{-CH}_3$; их магнитная неэквивалентность обусловлена также наличием в молекуле хиральных центров). Остальные протоны

ментольной части молекулы проявляются в виде серии мультиплетных сигналов в области 2,2–0,8 м.д. суммарной интенсивностью 9 протонных единиц (b–g); особняком стоит триплет-дублетный сигнал протона а-СН группы при 4,57 м.д. (рис.4).

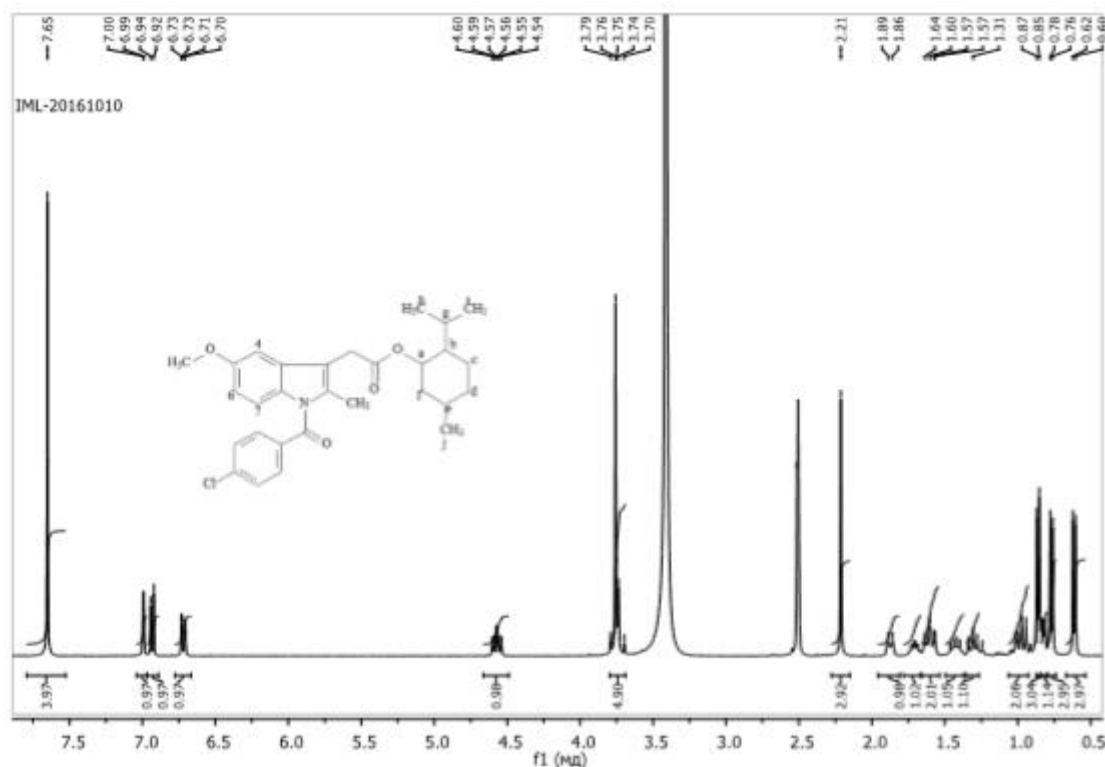


Рисунок 4. ¹H ЯМР спектр ИМЛ

1.4 Методы определения индометила и его предшественника индометацина

1.4.1 Спектрофотометрический анализ

В статье [16] представлен простой, чувствительный и селективный спектрофотометрический метод определения ИМЦ в чистом виде или в капсулах. Метод основан на реакции сочетания гидролизованного ИМЦ с диазотированным дигидрохлоридом п-фенилендиамина в сернокислой среде с получением продукта красного цвета, имеющего максимум поглощения при 510 нм. Продукт стабилен в течение 20 часов. Закон Бера соблюдается в диапазоне концентраций 0,2–10 мкг/мл. Результаты предложенного метода выгодно отличаются от результатов известных методов и обладают преимуществами чувствительности и стабильности. Обычные вспомогательные

вещества, используемые в качестве добавок в фармацевтических препаратах, не оказывают мешающего влияния на сигнал в предлагаемом способе анализа или методе.

Существует несколько методов определения ИМЦ спектрофотометрическим методом. Спектрофотометрические методы, о которых уже сообщалось, имеют ряд недостатков: долгое нагревание, экстракция, требуются неводные среды, имеются отклонения от закона Бера. Сравнение некоторых спектрофотометрических методов для анализа ИМЦ представлено в (табл. 2).

Таблица 2.

Анализ известных спектрофотометрических методов определения индометацина.

№	Реактив	λ_{max} , нм	В – L диапазон, мкг / мл	ϵ , л / моль / см	Замечания	Ссылка
1	Чистый реагент	545	20-60	Не известно	Нагревают на водяной бане при 100 ° С в течение 75 мин	
2	Железо (III)	546	25-200	Не известно	Проводят экстракцию бутанолом	
3	4- диметилциннамальдегид + H ₂ SO ₄	560	2,5-40	7,16×10 ³	Испытания проводят в пропанольной среде	
4	а. САТ-м-аминофенол	490	4-16	5,72×10 ³	Стабилен только в течении 3 мин	
	б. Резорцинол- гипохлорит натрия	460	8-24	2,27×10 ³	В течение 10 минут набирается цвет, в последующем он остается стабильным 5 минут	
	с. Флороглюцин- гипохлорит	460	5,5-24	3,18×10 ³	Стабилен в течение 35 мин	
5	а. МВТН + железо (III)	660	1-10	1,7×10 ⁴	В течение 15 минут набирается цвет	
	б. МВТН + железо (III)	600	2-16	8×10 ³	Требуется	

	SbCl ₃ в присутствии конц. HCl				нагрев при 75 ° С	
6	NaNO ₂ +H ₂ SO ₄	395	25-150	He известно	Измерения проводят через каждые 15 минут	
7	Дигидрохлорид	510	0,2-10	3,27×10 ³	Стабилен в течение 20 часов	

Цель работы [16] состоит в том, чтобы предложить метод определения ИМЦ в присутствии эксципиентов, которые обеспечивают преимущества простоты, чувствительности, стабильности и быстроты, без необходимости нагревания или экстракции, помимо того, что они имеют более высокий диапазон чувствительности, чем любой из существующих спектрофотометрических методов. В статье [16] сообщается о чувствительном методе, включающем реакцию азосочетания п-фенилендиамина дигидрохлорида (PPDD) и гидролизованного ИМЦ в кислой среде. Красное окрашенное изделие обладает высокой стабильностью.

Для проведения исследований использовали модель JASCO UVIDECS-610 UV-Vis спектрофотометр с 1,0 см ячейки, ИМЦ (Fluka, Германия) и дигидрохлорид (Sigma, США) в чистом виде, нитрит натрия, HCl, H₂SO₄ и сульфаминовую кислоту.

25 мг (точная навеска) ИМЦ растворяли в 10 мл 1 моль / дм³ раствора гидроксида натрия и затем разбавляли до 250 мл в калиброванной колбе. 0,2% раствор дигидрохлорида готовили растворением в 5 мл конц. HCl, а затем вносили до 100 мл в калиброванную колбу. Для эксперимента были взяты 0,5% водный раствор нитрита натрия, 3% водный раствор сульфаминовой кислоты и 1: 1 серная кислота.

2,0 мл 0,2% раствора дигидрохлорида переносили в каждую из серий калиброванных колб по 25 мл. 6,0 мл 1:1 серной кислоты добавляли и охлаждали на ледяной бане в течение 5 минут до достижения температуры около 5 ° С. Затем добавляли 4,0 мл 5% водного нитрита натрия и оставляли на 5 минут с периодическим встряхиванием. Добавляли 3,0 мл 3% водной сульфаминовой кислоты и реакционную смесь выстаивали в течение 5 минут.

Аликвоты стандартного раствора ИМЦ (5–250 мкг) добавляли к указанному выше раствору или реакционной смеси и полученный раствор доводили до метки 1: 1 серной кислотой, затем тщательно перемешивали. Поглощение полученного раствора красного цвета наблюдали на 510 нм по отношению к соответствующей заготовке реагента, которая имеет незначительное поглощение на этой длине волны, и строили калибровочный график.

Двадцать капсул опорожняли, измельчали в порошок и отбирали количество, эквивалентное 50 мг ИМЦ, растворяли в гидроксиде натрия, как описано выше, и фильтровали. Аликвоту этого раствора обрабатывали, как описано в стандартной процедуре для чистого образца.

Предлагаемый способ включает реакцию сочетания диазотированного дигидрохлорида с гидролизованным продуктом ИМЦ в сернокислой среде с получением продукта красного цвета с $\lambda_{\text{max}} = 510$ нм. Эта длина волны использовалась для всех измерений. Спектр поглощения образовавшегося продукта реакции показан на (рис. 5). Соответствующая заготовка реагента практически не имеет поглощения на этой длине волны.

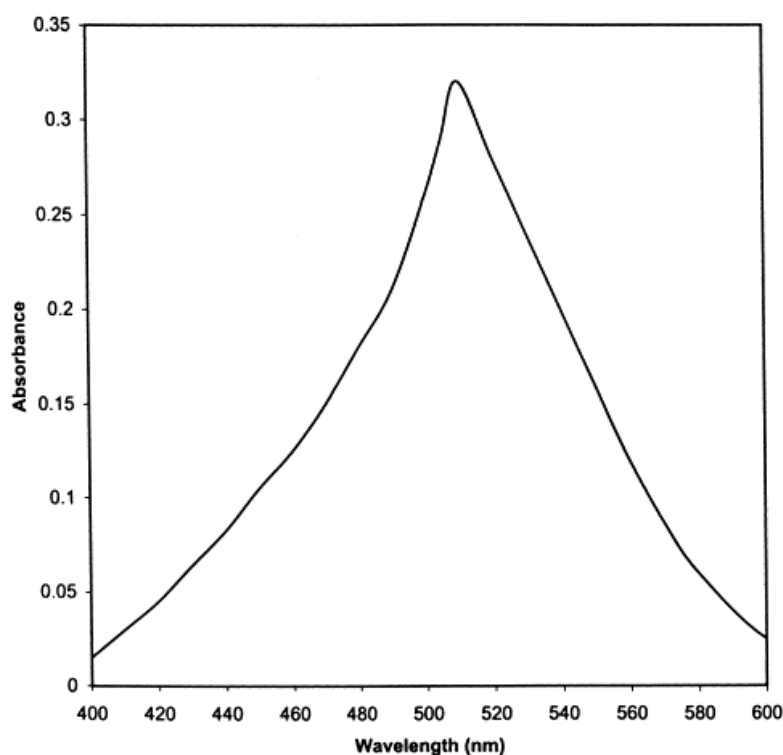


Рисунок 5. Спектр поглощения продукта реакции. Начальная концентрация индометацина
= 5 мкг / мл

Были изучены различные диапазоны концентраций и объема для всех реагентов. Ниже приведены оптимальные диапазоны. Установлено, что для реакции сочетания диазотирования, использование серной кислоты в качестве реакционной среды дает более удовлетворительные результаты, чем соляной кислоты. Обнаружено, что 1: 1 серная кислота в диапазоне 3–6 мл, 0,5% водный раствор нитрита натрия в диапазоне 1–5 мл, 3% водный раствор сульфаминовой кислоты в диапазоне 1–4 мл использовались для достижения максимальной интенсивности цвета. Следовательно, для диазотирования было отобрано 6 мл серной кислоты 1: 1, 4 мл раствора нитрита натрия, 3 мл раствора сульфаминовой кислоты и 2 мл дигидрохлорида. Избыток нитрита, добавленный во время реакции диазотирования, удаляли добавлением сульфаминовой кислоты. Было обнаружено, что избыток сульфаминовой кислоты не влияет на интенсивность окраски. Разбавление связанного продукта, полученного в результате взаимодействия гидролитического продукта ИМЦ и дигидрохлорида, исследовали с помощью различных растворителей, таких как вода, этанол, уксусная кислота, соляная кислота и серная кислота. Результаты показали, что 1:1 серная кислота обеспечивает максимальную интенсивность окраски и стабильность конечного продукта.

Закон Бера соблюдался в диапазоне концентраций ИМЦ 0,2–10 мкг/мл. Предел количественного определения (LOQ) определяется путем отношения стандартного отклонения (σ) бланка относительно воды и наклона калибровочной кривой, умноженного на коэффициент 10 ($10 \sigma/c$). Это означает, что LOQ приблизительно в 3,3 раза превышает предел обнаружения (LOD), а LOD составляет 3 σ/c . Естественно, LOQ слегка пересекает нижнюю границу диапазона закона Бера. Но LOD намного ниже нижней границы диапазона закона Бера. Верхний предел диапазона Бера – Ламберта определяется графиком зависимости поглощения от концентрации при значении λ_{\max} . За пределами этого предела результаты корреляции действительно пострадали. Следовательно, измерения были исключены выше этих пределов, для сохранения линейности связи. Оптические характеристики и данные точности приведены в (табл. 3).

Оптические характеристики и точные данные для продукта.

Параметры / характеристики	Индометацин - Дигидрохлорид
Цвет	Красный
λ_{max} (нм)	510
Стабильность	20
Диапазон закона спектра (мкг/мл)	0,2-10
LOD (мкг / мл)	0,16
LOQ (мкг / мл)	0,54
Молярная абсорбционная способность (л / моль. См)	$3,27 \times 10^4$
Чувствительность Санделла (мкг/см ²)	0,0109
Оптимальный фотометрический диапазон (мкг/мл)	0,5-9,1
Склон (б)	0,0645
Перехват (а)	-0,0026
Коэффициент корреляции (r) ^b	0,9965
Относительное стандартное отклонение (%) ^b	0,24
Диапазон погрешности (при уровне достоверности 95%)	$\pm 0,33$
Предел доверия (при уровне вероятности 95%)	0,36
Относительная ошибка	$\pm 0,29$

где, $a, y = bx + a$, где x - концентрация в мкг / мл $b, n = 5$.

Метод признан простым, избирательным и более чувствительным по сравнению с методами, о которых уже сообщалось, и поэтому может конкурировать с другими методами.

Следовательно, этот подход можно рассматривать как лучшую альтернативу существующим спектрофотометрическим методам определения ИМЦ в чистом виде, а также в фармацевтических препаратах [16].

1.4.2 Электрохимический анализ

Авторы статьи [17] представляют вольтамперометрическое определение ИМЦ на угольных пастообразных электродах. Описано электрохимическое окисление и обнаружение ИМЦ в фосфатном буфере (рН 7) на угольных пастообразных электродах. Определение характеризуется в отношении состава пасты, времени предварительного концентрирования, потенциала накопления, концентрации ИМЦ, эффекта перемешивания, подсчитаны параметры воспроизводимости и других переменных. Различают два механизма

накопления: адсорбционное накопление аналита на графите частицы электродов Nujol (силиконового масла) и экстрактивное накопление в электроде на основе касторового масла. Подход «концентрирование / обмен средой» использовался для селективного определения ИМЦ в образце мочи на электроде касторового масла. Предел обнаружения $2,5 \times 10^{-8}$ М получали для разбавленной пробы мочи через 20 мин после накопления и процедуры обмена среды.

Неизмененный ИМЦ, О-десметил-индометацин и N-десхлорбензоилиндометацин являются основными компонентами в моче. Можно определить это соединение с помощью прямой или дифференциальной импульсной полярографии из-за наличия восстанавливаемой группы на молекуле. Другие методы, описанные для определения ИМЦ, включает в себя обычную ВЭЖХ и ВЭЖХ со спектрофлуориметрическим детектированием. Группа Хамппа разработала ионоселективный электрод на основе бис (трифенилфосфоранилиден) аммонийиндометацина комплекса ионных пар для определения ИМЦ.

ИМЦ легко растворяется в касторовом масле благодаря липофильности. Авторы статьи [17] использовали это поведение для разработки нового электрода из углеродной пасты на основе пастообразной жидкости для накопления ИМЦ для дальнейшего чувствительного селективного вольтамперометрического определения.

Для проведения эксперимента готовили исходный раствор (1×10^{-2} М) ИМЦ (свежеприготовленный) в чистом метаноле и хранили при 48 °С в темноте. Фосфатный буфер (0,02 М), рН 7 использовали в качестве поддерживающего электролита.

Измерения циклической вольтамперометрии проводили с Оксфордским потенциостатом PVSU, подключенным к Philips PM 8043 X–Y записывающему устройству. Проведены дифференциальные импульсные полярографические измерения с Polarecord E506 Metrohm (Херизау, Швейцария). Все эксперименты проводили с трехэлементной конфигурацией ячейки, содержащей рабочий электрод из углеродной пасты, Ag/AgCl электрод сравнения и платиновый

провод в качестве вспомогательного электрода. pH раствора измеряли с помощью цифрового прибора Schott Gera'te, pH-метр со стеклянным комбинированным электродом.

Суть адсорбционного вольтамперометрического измерения состоит в накоплении аналита на поверхности электрода при перемешивании около 400 об/мин магнитной мешалкой и перемешивающим стержнем длиной 1 см в течение заданного периода. Время, прошедшее после периода задержки, 15 с.

Запись анодной вольтамперограммы производили при частоте сканирования 50 мВс^{-1} . Шаг накопления был достигнут в диапазоне потенциалов от $-0,3$ до $\pm 0,3 \text{ В}$ или при потенциале разомкнутой цепи. Для экспериментов по обмену средой использовали две 20 мл клетки, ячейку предварительной концентрации, содержащую раствор аналита и измерительную ячейку, содержащую пустой. После концентрирования электрод промывали водой, затем переносили в измерительную ячейку для записи вольтамперограммы между $-0,1$ и $1,0 \text{ В}$. Количественное измерение было выполнено по стандарту метода сложения. Для хроноамперометрического эксперимента, после концентрирования шаг среды был отменен, а затем потенциал изменили от $-0,1$ до $0,850 \text{ В}$ при записи кривой $i - t$.

Пасты изготавливали вручную, смешивая 70/30 или 60/40% (w. / w.) спектроскопический порошок графита (Aldrich 1-2 микрона) и перемешивали жидкость в ступке. Склеивающими жидкостями были масла Nujol (Sigma), силиконовое масло и касторовое масло (ADWIC). Пасту вдавливали в стеклянную бочку метрома электродом (диаметром 8 мм) и разглаживали на чистой бумаге. После каждого электрохимического измерения рабочий электрод был переведен в пустой раствор. Электрод переводили в $0,850 \text{ В}$, и раствор перемешивали в течение 2 минут при приблизительно 400 об/мин.

Циклические вольтамперограммы для окисления ИМЦ в фосфатном буфере (pH 7,0) на трех электродах показаны на (рис. 6). Во всех случаях первое прямое сканирование показало один анодный пик вследствие окисления ИМЦ, вероятно, на индольный фрагмент или амидную группу. В обратном направлении катодного пика не наблюдалось. Циклическая вольтамперограмма

на касторовом масле показывает относительно более высокий фоновый ток по сравнению с первым, и это может быть связано с присутствием молекулы с ненасыщенной функциональностью в касторовом масле. Тем не менее, расширенный пиковый ток из-за высокой растворимости ИМЦ в касторовом масле компенсирует повышенный фоновый ток.

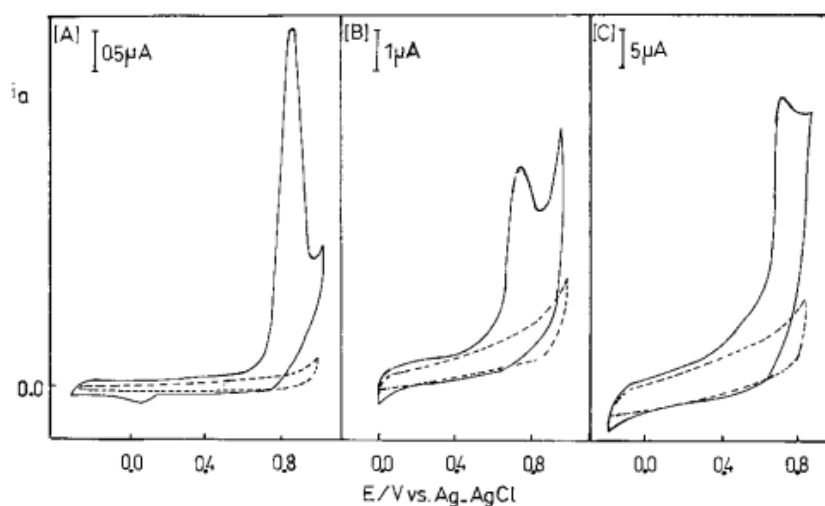


Рисунок 6. Циклическая вольтамперометрия для $2,5 \times 10^{-5}$ М ИМЦ в 0,02 М фосфатном буфере на электроде касторового масла (А), электроде силиконового масла (В) и масла Nujol (С). Соотношение графита к маслу: 70/30% (w. / w.); скорость сканирования: 50 мВ с^{-1} .

На (рис. 7) показана зависимость высоты пика от времени накопления для ИМЦ $2,5 \times 10^{-5}$ М в фосфатном буфере (рН 7,0) на угольных пастообразных электродах, содержащих разное склеивание жидкостей с различными соотношениями состава. Для касторового масла в электроде соотношение между пиковым током и временем накопления было линейным.

Через 10 мин скорость извлечения снизилась, но процесс извлечения пошел в течение 30 мин. Масло Nujol показывает увеличение тока в пределах первых 2 минут и выравнивается с более длительным концентрированием. Очевидно, что ответ сильно зависит от склеивания жидкости и соотношение состава. Пасты, содержащие касторовое масло дают значительно больший пиковый ток при увеличении масляного содержания. Для масляного электрода пиковый ток уменьшается с увеличением содержания Nujol. Текущее улучшение на Nujol электроде было отнесено к концентрированию в основном адсорбционным механизмом, в то время как на касторовом масляном электроде

экстракционный механизм был доминирующим. Следовательно, увеличенный охват масла Nujol на поверхности привело к увеличению блокировки адсорбции на графитовых частицах и затрудненное проникновение молекул через масляный слой к окислительно-восстановительным центрам графита. Увеличенное покрытие поверхности касторовым маслом привел к увеличению емкости электрода для извлечения аналита. Поскольку ИМЦ растворим в касторовом масле, они образуют отдельный слой гомогенного раствора, который допускает неограниченную диффузию молекул через масляный слой. Из исследуемой жидкости силиконовое масло дало больший отклик, чем содержащее масло Nujol. Это может быть связано с различиями по вязкости и графитосмачивающим свойствам пастообразных жидкостей.

Смачивание частиц графита менее вязким силиконовым маслом ($\eta \approx 180$ сП, при 25 °С) оказалось меньше, чем у Nujol ($\eta \approx 400$ сП), что привело к увеличению степени воздействия графита частицы на водный раствор.

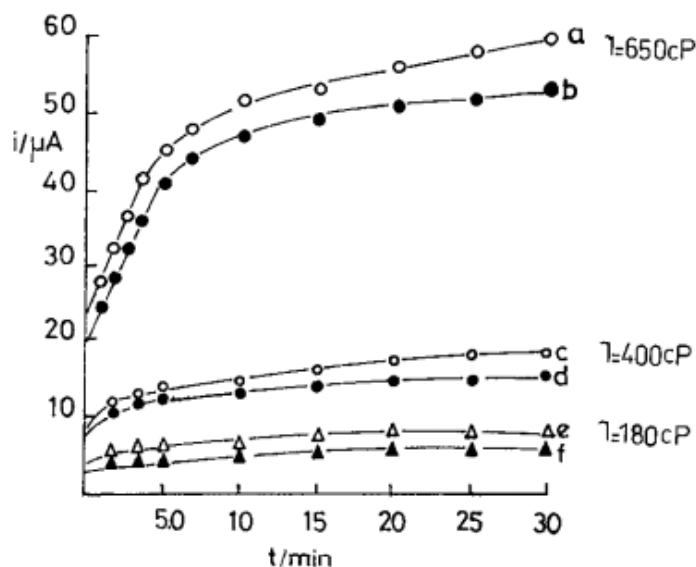


Рисунок 7. Влияние времени накопления на пиковый ток для $2,5 \times 10^{-5}$ М ИМЦ; a,b) Касторовый масляный электрод; c,d) Силиконовый масляный электрод и e,f) Электрод с маслом Nujol.
a,c,e) Отношение графита к маслу: 70/30% (w./w.); b, d, f) Отношение графита к маслу: 60/40% (w./w.)

Все измерения были выполнены при нейтральном pH 7,0, так как ИМЦ стабилен только в нейтральной или слабокислой среде. Эффективность предварительной концентрации 1×10^{-6} ИМЦ на касторовом масле электрода изучали при разной ионной прочности раствора от 0,001 до 0,04 М фосфатного буфера. Влияние потенциала накопления было также исследовано в диапазоне потенциала от $-0,3$ до $\pm 0,3$ В или при потенциале разомкнутой цепи. Как показано на (рис.8), эффективность экстракции у касторового масла электрода по существу не зависит от потенциала накопления.

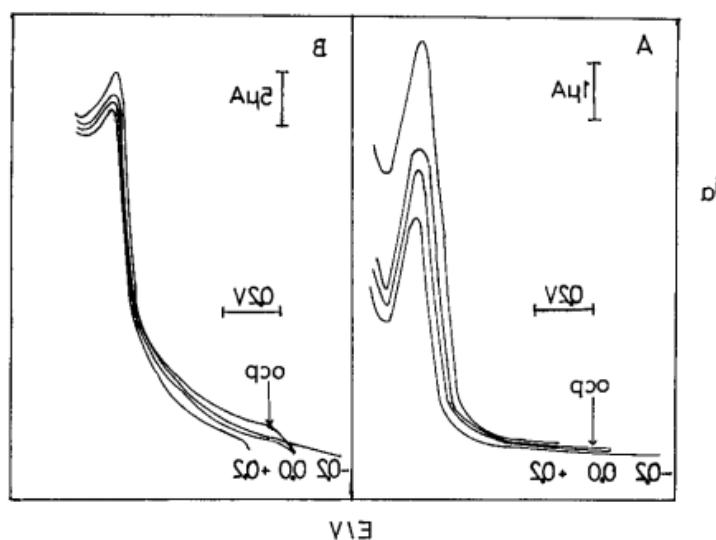


Рисунок 8. Вольтамперограммы, полученные для $2,5 \times 10^{-5}$ М на касторовом масле и Nujol электродах при разных потенциалах накопления.

Перемешивание раствора приводит к разделению большего количества лекарственного средства на масляную фазу пасты. Конвекция также помогает в поддержании межфазной концентрации ИМЦ как можно ближе к объемной концентрации. Накопления из раствора, перемешанного при 400 об / мин давали в 4,5 раза и в 2,0 раза большие пиковые токи по сравнению с полученными токами в не перемешанном растворе на касторовом масле и силиконовом масле соответственно.

Влияние скорости сканирования на пиковый ток отклика $2,5 \times 10^{-5}$ М индометацина изучали с помощью CV. На Nujol угольном электроде, прямая пропорциональность наблюдалась между пиковым током i_p и скоростью сканирования (v) в диапазоне от 5 до 200 мВ s^{-1} , что указывает на процесс окисления, который регулируется путем адсорбции молекул на частицах

графита, подвергшихся воздействию. На касторовом масле электрод показывает (пропорциональную зависимость пиковых токов квадратному корню из скорости развертки) зависимость, что пиковые токи почти пропорциональны корню квадратному из скорости развертки ($n^{1/2}$), ожидаемой для диффузионно-контролируемого процесса. Это может быть диффузия растворенных молекул из слоя касторового масла к поверхности частиц графита. Потенциальный шаг хроноамперометрического электролиза в течение короткого времени также показал затухание тока с корнем квадратным из времени электролиза ($\tau^{-1/2}$), как ожидается от уравнения Коттрела для диффузионно-контролируемого процесса (рис. 9). В большие времена падение тока от линии Cottrell может быть связано с истощением ИМЦ молекулой из маслянистого слоя из-за обратной диффузии. Последний эффект устанавливается, когда слой, содержащий электродный реагент, становится сравнимым с глубиной диффузионного слоя. Аналогичный эффект встречался в электрохимии тонких слоев и электрохимии тонких электроактивов.

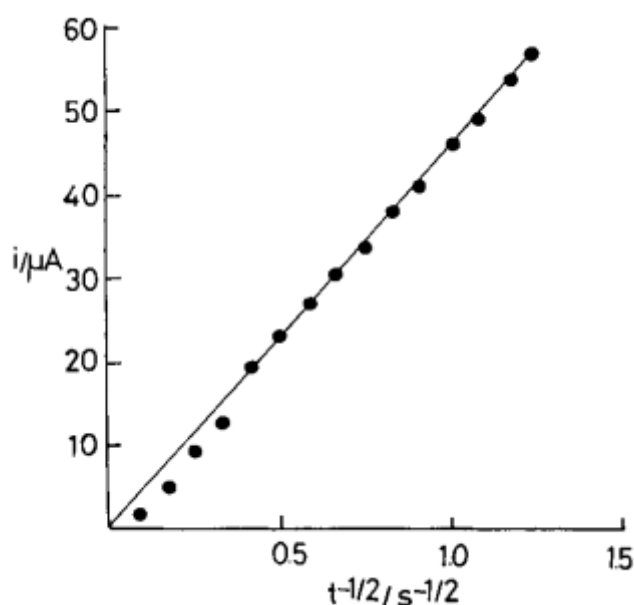


Рисунок 9. График $-1/2$ для хроноамперометрического окисления для $2,5 \times 10^{-5}$ М при 70/30 % (w./w.) Графит-касторовый масляный пастообразный электрод (потенциальный шаг от $-0,1$ до $0,850$ В).

Пиковый ток ИМЦ был обнаружен с увеличением с концентрации. Пиковый ток возрастал линейно с концентрацией от $3,5 \times 10^{-6}$ до $7,5 \times 10^{-5}$ М.

При концентрации $1,0 \times 10^4$ М кривизна графика калибровки соблюдена. Кривизна предположительно указывает на насыщенность поверхности электрода. Предел обнаружения $2,5 \times 10^{-7}$ М для ИМЦ получали через 3 мин. периода накопления. Улучшенная чувствительность и пониженное обнаружение предела были достигнуты путем применения дифференциального импульсного режима. Предел обнаружения, рассчитанный по характеристике сигнал / шум ($S/N \approx 3$), составил $1,0 \times 10^{-8}$ М. Предел обнаружения был снижен до $1,5 \times 10^{-9}$ М, если время предварительного концентрирования увеличить на 20 мин. Воспроизводимость пикового тока на новых поверхностях, рассчитанная через относительное стандартное отклонение (RSD), составляла 5,0% и на том же электроде после последовательного этапа накопления и очистки составила 3,5% ($n = 5$).

Настоящее исследование демонстрирует, что ИМЦ, эффективно извлекается из водного раствора в электроде касторового масла. Этот процесс придает высокую селективность и чувствительность, быстрое и удобное восстановление электрода позволяет использовать один электрод для множественного определения. Предел обнаружения для ИМЦ составил 0,1 мг/мл в пробе мочи после обмена среды. Это сопоставимо с пределами обнаружения обычной высокоэффективной жидкостной хроматографией. Кроме того, предлагаемый способ быстрее и дешевле, чем хроматографические анализы, в которых требуются трудоемкие этапы пробоподготовки [17].

1.4.3 Хроматографический анализ

Автор дипломной работы [18] представил разработку и валидацию биоаналитической методики определения действующего вещества индометилла, получившего название ИМЛ в плазме крови крыс методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с УФ-детектированием. Экспериментальная часть представляет собой разработанные условия пробоподготовки и проведения хроматографического анализа исследуемого вещества. Также успешно проведена валидация биоаналитической методики, результаты валидационных тестов удовлетворяют критериям приемлемости.

При проведении теста селективности на хроматограммах, полученных для образцов холостой плазмы, отсутствуют хроматографические пики, совпадающие по времени удерживания с хроматографическими пиками ИМЛ или индометацина. При исследовании нижнего предела количественного определения установлена минимальная концентрация аналитов 500 нг/мл, которая может быть определена в биологическом образце, соотношение сигнал/шум для пика индометацила составляет 18,7:1, для пика индометацина – 18,4:1. Также построены калибровочные кривые в диапазоне концентраций от 500 до 50000 нг/мл и проведена проверка правильности методом «введено-найденно». При проведении теста переноса на хроматограммах образцов холостой плазмы наблюдалось отсутствие хроматографических пиков, совпадающих по времени удерживания с хроматографическими пиками ИМЛ и индометацина. При исследовании точности внутри цикла, отклонение от номинального значения средних значений концентраций находится в диапазоне от -4,5 % до 6,1 %, при исследовании точности между циклами – от -6,8 % до 4,6 %. При исследовании прецизионности внутри цикла были получены следующие значения для ИМЛ: 6,3 % – НПКО, 6,8 % – 3 НПКО, 5,7 % – 50 % диапазона калибровочной кривой и 4,8 % – 80 % от верхнего диапазона калибровочной кривой; для индометацина: 7,8 % – НПКО, 7,3 % – 3 НПКО, 0,6 % – 50 % диапазона калибровочной кривой и 1,9 % – 80 % от верхнего диапазона калибровочной кривой. При исследовании прецизионности между циклами были получены следующие значения для ИМЛ: 9,2 % – НПКО, 3,6 % – 3 НПКО, 4,0 % – 50 % диапазона калибровочной кривой и 5,7 % – 80 % от верхнего диапазона калибровочной кривой; для индометацина: 1,2 % – НПКО, 4,5 % – 3 НПКО, 3,8 % – 50 % диапазона калибровочной кривой и 2,1 % – 80 % от верхнего диапазона калибровочной кривой [18].

1.4.4 Флуоресцентный анализ

Индометацин, [1 - (4-хлорбензоил)-5-метокси-2-метилиндол-3 илуксусная кислота, хорошо известен своим жаропонижающим, анальгетическим действием и широко используется при ревматоидном артрите.

В работе описан флуориметрический метод с использованием пар реагентов рН-аминофенол-хлорамина-т, резорцин-гипохлорит, флороглюцин-гипохлорит или рН-аминофенол - хлорамина-т, при определенных условиях [19].

Модель спектрофлуориметра «Perkin-Elmer Model 203» с настройкой чувствительности до 10 и измеритель рН «Systronics 305» был использован для измерений флуоресцирования и рН, соответственно.

Все реагенты были аналитического класса и все растворы готовили с использованием бидистиллированной воды. Получены водные растворы м-аминофенола (мап, 0,1% в 0,025 м HCl), флороглюцина (0,2%), резорцина (0,270) ~ хлорамина-т (кат, 0,03 м), гипохлорита натрия (OK1-0,05 м), HCl (2 м) и фталата калийной кислоты (0,05 м). 50 мг количество ВР-класса индометацина (поставляется Themis Chemicals Ltd., Бомбей, Индия). Первоначально растворяли в 10 мл 1,25 м раствора NaOH, а затем разводили водой до 250 мл в калиброванной колбе. Рабочие растворы готовили путем разбавления исходного стандартного раствора. Растворы были стабильны в течение 2 ч. Двадцать капсул были опорожнены и измельчены, а количество, эквивалентное 50 мг индометацина, было взято и растворено, как описано выше, затем отфильтровано. Раствор стабилен в течение 2 часов.

Помещали 0,2-3,0 мл порции индометацина (10 мкг мл^{-1}) в 10 мл калиброванную колбу, содержащую 0,5 мл 2 м HCl, 2 мл САТ-реагент и 2 мл раствора mAP и разбавляли до отметки с дистиллированной водой. Измеряли флуоресценцию раствора между 10 и 120 минутами на длинах волн возбуждения и излучения 465 и 490 нм, соответственно. Концентрация индометацина рассчитывалась по калибровочному графику.

С помощью комбинаций фенолов (фенол, катехол, резорцин, пирогаллол и хлороглюцинол), аминофенолы (0-, m-, p- и p-N-CH₃) или фенилендиамины [o-, m-, p- и p-N₇N- (CH₃)₂] и окислители [САТ, ОС1, 104-, 103-, Cr (VI), Fe (III), S208 * -, N-бромсукцинимид и H2021 пытались развить насыщенность цвета или флуоресценцию в кислых или щелочных условиях. При лабораторной температуре было обнаружено, что mAP-САТ является

превосходящим. Из других комбинаций было обнаружено, что резорцин или хлороглюцинол и ОС1- подходит в качестве хромогенных реагентов.

Оптимальные условия для этого метода были устанавливаются после тщательного систематического изучения таких параметров, как концентрация кислоты (рН), концентрация реагентов и порядок добавления реагентов.

Следовые количества смешивающихся спиртов, таких как матенол и этанол, гасят интенсивность флуоресценции. Хромофор или флуорофор в способе частично экстрагировали в бутан-1-01 и не экстрагировали в хлороформ.

Спектры возбуждения флуоресцентных частиц показали три максимума при 245 305 и 465 нм. Оптические характеристики, такие как пределы закона Бера, молярные коэффициенты поглощаемости и чувствительности Санделла для этого метода приведены в табл. 4. Наклоны, перехваты и коэффициенты корреляции, полученные в результате линейной обработки методом наименьших квадратов результатов для систем, включающих индометацин с указанными реагентами, также представлены в табл. 4.

Воспроизводимость метода была определена путем измерения интенсивности флуоресценции шести повторных образцов, содержащих известное количество лекарственного средства (20 пг на 10 мл). Точность методов была дополнительно подтверждена путем добавления известных количеств индометацина к ранее проанализированным образцам, и полученные значения извлечения приведены в табл. 5.

Ингредиенты, обычно присутствующие в фармацевтических препаратах индометацина, такие как глюкоза, лактоза, натрий метабисульфит, хлорид натрия, стеарат магния, крахмал, тальк, цитрат натрия и другие анальгетики, такие как парацетамол, фенацетин и анальгин, не оказывали мешающего влияния в предлагаемом способе.

Таблица 4.

Оптические характеристики, точность и аккуратность.

Параметр	Значение
Пределы закона Бера, пг мл ⁻¹	0.2 - 3
Угол наклона	0.3186

Отрезок прямой	0.1698
Коэффициент корреляции	0.999
Относительное стандартное отклонение, %	1.32
Диапазон погрешностей, % (95% границы доверительного интервала)	±1.39

Таблица 5.

Анализ и восстановление индометацина в лекарственных формах.

Капсулы	Обозначенное количество, мг	Предлагаемый метод	Восстановление, Y
Idicin(IDPL, Hyderabad)	25	23.52	98.5
Microcid (Microlabs, Madras)	25	24.30	98.7
Inobid (Thomis Bombay)	75	73.36	99.1

Виды, реагирующие с предлагаемыми реагентами (рис.10) по-видимому, 5-метокси-2-метилиндол-3-уксусная кислота, продукт гидролиза индометацина в виде образца индометацина, растворенного только в щелочи, а не в этаноле, вызывает окрашивание или флуоресценцию. Неспособность триптофана и индол-3-уксусной кислоты проявлять окраску с помощью предлагаемых реагентов указывает на необходимость наличия группы 5-ОМе в индольном фрагменте. Первоначально соединение I1 реагирует с окислителем (САТ или ОС1-) с образованием высокореактивного и менее стабильного производного п-бензохинона моноимина, как, например, с п-фенетидином (п-этоксанилином). Соединение I11 может дополнительно вступать в реакцию с соединителем (м-аминофенолом, резорцином или хлороглюцинолом) с образованием 7-замещенного-I11, такого как п-N-ацетилбензохинонмоноимин и цистеин.

В заключение, предложенный способ является простым, чувствительным, избирательным и может быть использован для рутинного определения индометацина в фармацевтических препаратах [19].

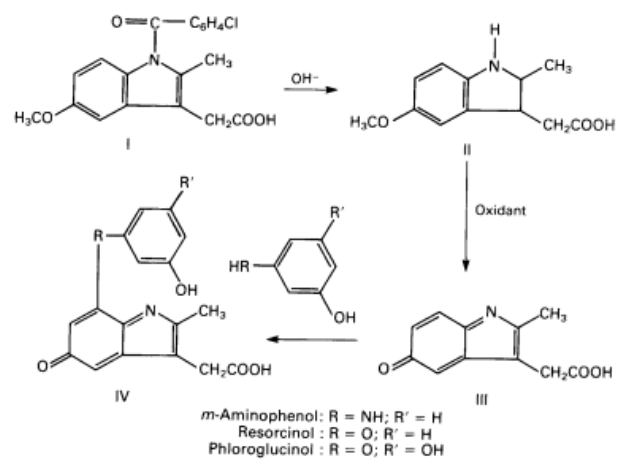


Рисунок 10. Механизм реакции.

Глава 2. Аппаратура и методика эксперимента

2.1 Приборы, объекты исследования и реактивы

2.1.1 Оборудование

Экспериментальные исследования в данной работе проводились на спектрофлуориметре «Флюорат-02 Панорама» (г. Санкт-Петербург) в комплекте с персональным компьютером. Спектрофлуориметр состоит из источника, который имеет непрерывный спектр в видимой и УФ областях, монохроматор для выделения требуемой длины волны возбуждения, держателя образца и второго монохроматора с фотоумножителем для анализа света флуоресценции (рис. 11).

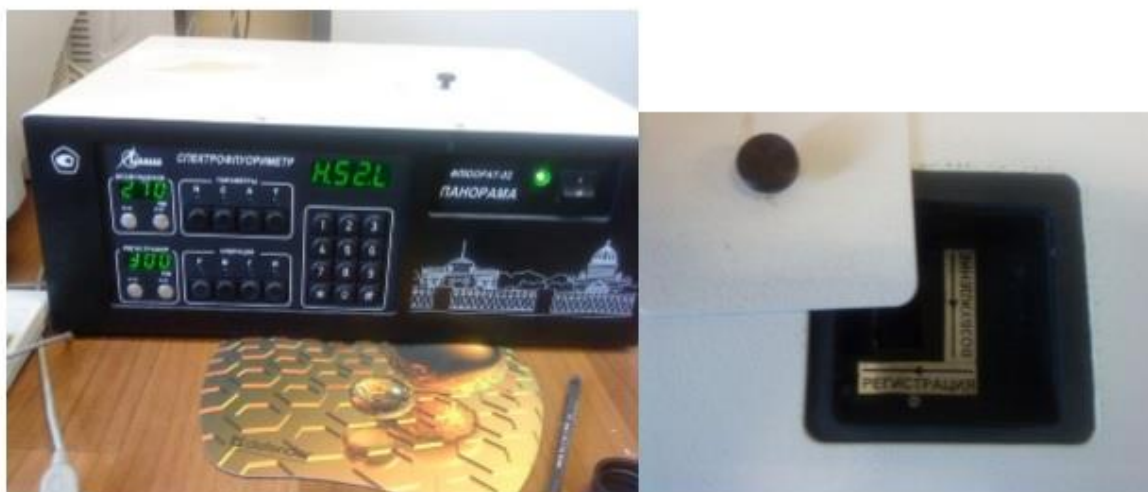


Рисунок 11. Внешний вид прибора «Флюорат-02-Панорама» и вид кюветного отделения с крышкой.

«Флюорат-02 Панорама» является классическим исследовательским спектрофлуориметром. При флуориметрических исследованиях производится измерение спектральных характеристик возбуждения и/или испускания люминесценции исследуемых объектов в момент воздействия импульсов возбуждающего света. При исследовании задержанной люминесценции (фосфоресценции) анализируется кинетика затухания свечения при заранее выбранных условиях возбуждения и регистрации люминесценции.

Дискретность изменения параметров кинетических изменений 0,05 мкс. Максимальная длительность измерительного строба 8000 мкс. При исследовании хеми - или биолюминесценции регистрируется интенсивность собственного свечения образца, вызванного химическими или биологическими процессами в нем. Максимальная частота наблюдения за объектом 50 Гц. Возможны также измерения с автоматическим усреднением по выбранным интервалам. Погрешность установки монохроматоров не более 3 нм. Отношение сигнал/шум - 100/1. Прибор может использоваться в качестве внешнего спектрофлуориметрического детектора систем ВЭЖХ с возможностью перенастроек монохроматоров для детектирования очередного пика в оптимальных условиях его регистрации. При регистрации хроматограмм реализован режим быстрого спектрального сканирования во время выхода пика без остановки потока элюента и без потери точности количественного определения анализируемого вещества. При фотометрических исследованиях проводятся измерения спектральных характеристик поглощения зондирующего излучения в анализируемых объектах. Широкое использование жгутов волоконных световодов, соединяющих спектрофлуориметр с различными приставками, позволяет создавать специализированные аналитические комплексы, ориентированные на исследование спектрально-временных характеристик объектов, не помещающихся в кюветное отделение прибора, в том числе объектов, замороженных до температуры жидкого азота. Спектральные области в каналах возбуждения и регистрации люминесценции анализатора задаются встроенными светосильными монохроматорами. Монохроматоры управляются независимо. Аналитик может запрограммировать любую функцию их состояний в процессе измерения, в частности, можно проводить синхронное сканирование спектров. Оригинальная оптическая схема обеспечивает высокую чувствительность прибора, особенно в ультрафиолетовой области спектра, где фильтровая спектральная селекция затруднена. Как сертифицированный анализатор, спектрофлуориметр «Панорама» применяется для аналитического контроля объектов окружающей среды, санитарного контроля и контроля технологических процессов [20].

Подготовка и проверка работы спектрофлуориметра «Панорама» производили в соответствии с инструкцией по эксплуатации и техническому описанию соответствующего прибора. Взвешивание точной навески вещества проводили на лабораторных аналитических весах общего назначения с погрешностью взвешивания $\pm 0,0002$ г. В работе была использована мерная лабораторная стеклянная посуда: колбы наливные вместимостью 10, 25, 50, 100 мл; мерный стакан вместимостью 50 мл, пипетки вместимостью 1 и 5 мл. Добавки исследуемых веществ осуществляли при помощи дозатора типа ДО-100-1000 с дискретностью установки доз 5 мкл и погрешностью не более 1,5 % отн. Для каждого раствора какого-либо вещества использовали отдельную пипетку или сменный наконечник дозатора. Чистоту кювет определяли методом люминесцентного анализа. Перед началом каждой серии опытов снимали спектр фонового растворителя, с целью контроля его чистоты и чистоты посуды. В случае отсутствия пиков на спектре люминесценции, растворитель и посуда считались чистыми. Для проведения экспериментальных исследований в работе использовали кварцевые кюветы объемом 4 мл с объемом анализируемой пробы 3 мл и длиной оптического пути 10 мм.

2.1.2 Объект исследования

В данной работе, в качестве объекта исследования использовалась фармацевтическая субстанция ИМЛ (содержание чистого вещества $\geq 99,0\%$ производства ООО «Ифар», Россия)

2.1.3 Реактивы

- Этиловый спирт (ГОСТ 18300-87 Уралхиминвест, г. Уфа);
- Метиловый спирт (ГОСТ 2222-95 Уралхиминвест, г. Уфа);
- Ацетонитрил (ГОСТ 2433-15 Вектон, г. Санкт-Петербург);
- Диметилсульфоксид (ТУ 6-09-3818-89 Химмед, г. Москва);
- Диметилформамид (ГОСТ 20289-74 Химмед, г. Москва).

2.1.4 Приготовление исследуемых растворов

Для приготовления исследуемых растворов концентрацией 10 мг/мл, брали навеску ИМЛ массой 0,1 г, переносили в пенициллиновый флакон вместимостью 10 мл и доводили до метки растворителем, после чего раствор тщательно перемешивали и помещали в ультразвуковую ванну с горячей водой на 10 мин. Более низкие концентрации получали последовательным разбавлением стандартного раствора ведущим растворителем. Растворы индометила готовились непосредственно перед работой.

2.2 Методика эксперимента

2.2.1 Методика проведения флуоресцентного анализа индометила с различными растворителями в исследуемых растворах

Растворитель, объемом 3 мл, помещали в кювету. Кювету устанавливали в кюветное отделение, закрывали крышку и снимали синхронный спектр в диапазоне длин волн 200 – 650 нм при различных смещениях монохроматора от 20 до 120 нм. Всю операцию повторяли не менее трех раз. Далее в кювету помещали анализируемый раствор и снимали синхронный спектр в аналогичных условиях. На спектре выделяли длину волны с максимальным пиком, далее данную длину волны устанавливали в качестве длины волны возбуждения флуоресценции и снимали спектр регистрации люминесценции исследуемого раствора. Полученный спектр люминесценции применяли для качественного и количественного анализа вещества в реальном объекте.

Глава 4. Финансовый менеджмент, ресурсоэффективность и ресурсосбережение

4.1 Предпроектный анализ

4.1.1 Потенциальные потребители результатов исследования

Потребителем результатов исследования являются научно-исследовательские центры и компании, занимающиеся разработкой наиболее эффективных методов для получения препаратов, обладающих противовоспалительными свойствами. Препарат также должен быть безвреден для окружающей среды и организма на всех стадиях процесса получения. Немаловажным фактором является стоимость разработки. Безусловно, привлекательными для лабораторий и предприятий будут противовоспалительные препараты не только с хорошими физико-химическими свойствами, но и с низкой ценой. Основные предполагаемые потенциальные конкуренты, производящие противовоспалительные препараты - это лаборатории, занимающиеся доклиническими испытаниями. На (рис. 24) изображена карта сегментирования рынка готовых лекарственных средств.

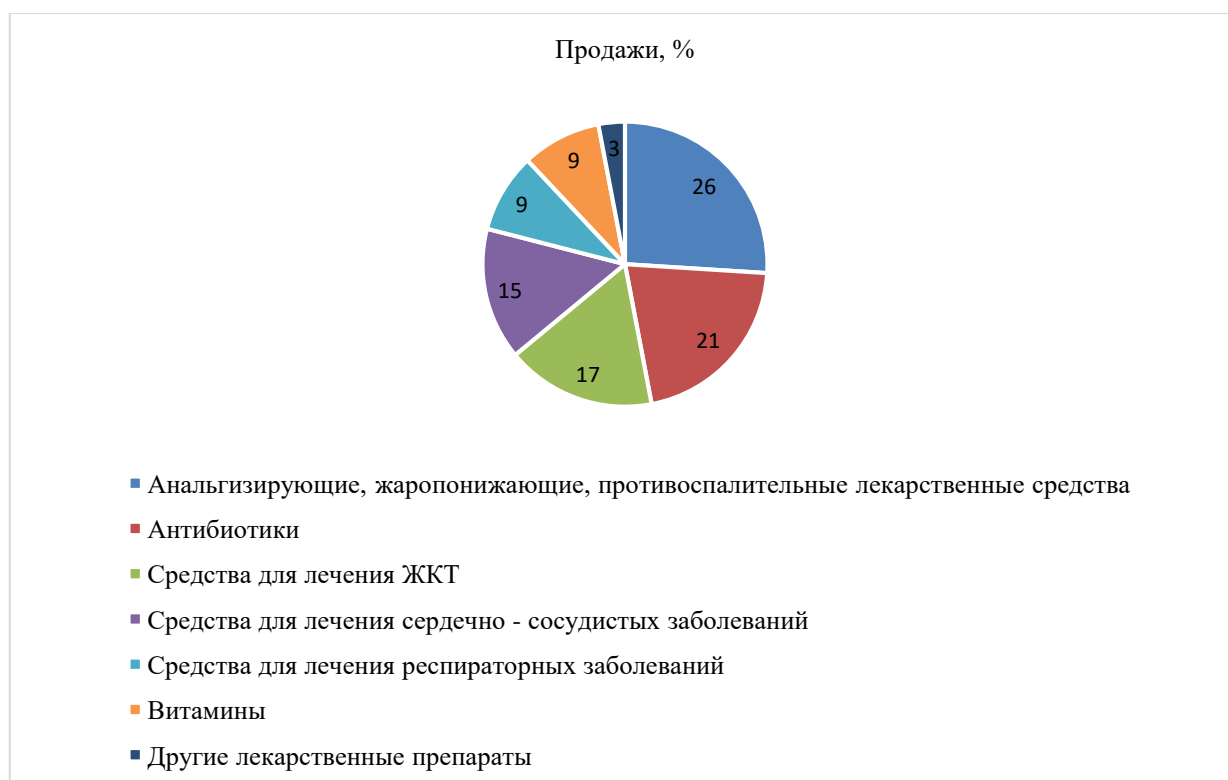


Рисунок 24. Карта сегментирования рынка по ГЛС

На основе карты сегментирования, изображённой на (рис. 24), можно сделать следующие выводы: противовоспалительные препараты пользуются большим спросом, в сравнении с другими ГЛС.

4.1.2 Диаграмма Исикавы

Диаграмма причины-следствия Исикавы (Cause-and-Effect-Diagram) - это графический метод анализа и формирования причинно-следственных связей, инструментальное средство для систематического определения причин проблемы и последующего графического представления.

Область применения диаграммы:

- Выявление причин возникновения проблемы;
- Анализ и структурирование процессов на предприятии;
- Оценка причинно-следственных связей.

Причинно-следственная диаграмма Исикавы представлена на (рис. 25).

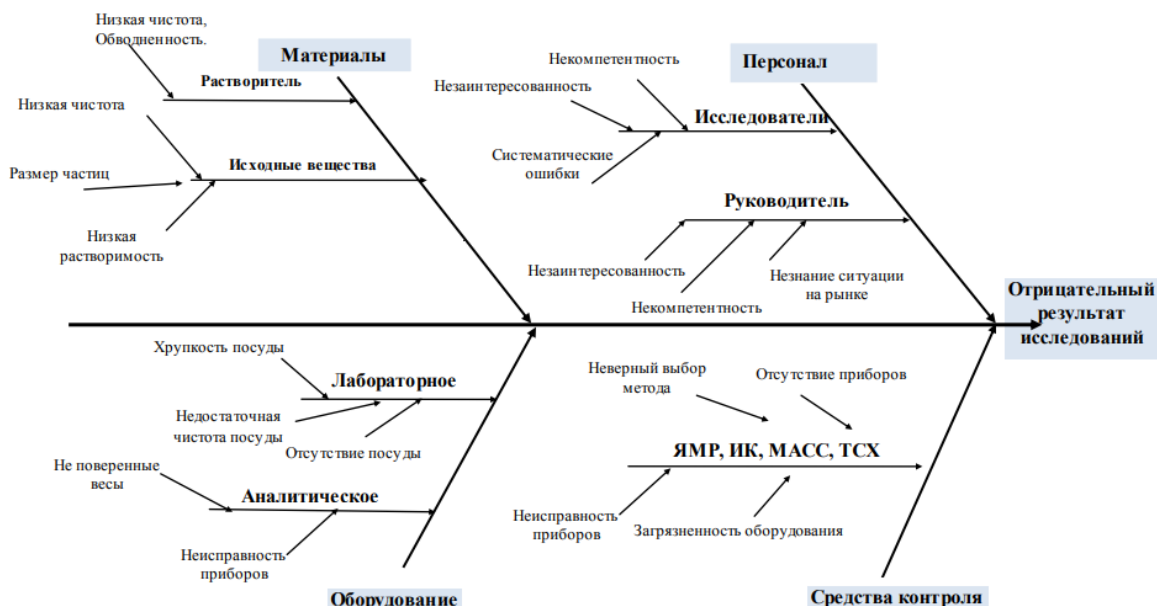


Рисунок 25. Общий вид диаграммы Исикавы

4.1.3 Оценка готовности проекта к коммерциализации

На какой бы стадии жизненного цикла не находилась научная разработка, полезно оценить степень ее готовности к коммерциализации и выяснить уровень собственных знаний для ее проведения (или завершения). Для этого необходимо заполнить специальную форму, содержащую показатели о степени проработанности проекта с позиции коммерциализации и компетенциям разработчика научного проекта. Перечень вопросов приведен в (табл. 9).

Таблица 9.

Бланк оценки степени готовности научного проекта к коммерциализации

№ п/п	Наименование	Степень проработанности научного проекта	Уровень имеющихся знаний у разработчика
1.	Определен имеющийся научно-технический задел	4	4
2.	Определены перспективные направления коммерциализации научно-технического задела	5	5
3.	Определены отрасли и технологии (товары, услуги) для предложения на рынке	4	5
4.	Определена товарная форма научно-технического задела для представления на рынок	3	4
5.	Определены авторы и осуществлена охрана их прав	5	5
6.	Проведена оценка стоимости интеллектуальной собственности	3	4
7.	Проведены маркетинговые исследования рынков сбыта	3	3
8.	Разработан бизнес-план коммерциализации научной разработки	5	4
9.	Определены пути продвижения научной разработки на рынок	3	4
10.	Разработана стратегия (форма) реализации научной разработки	3	4
11.	Проработаны вопросы международного сотрудничества и выхода на зарубежный рынок	1	3
12.	Проработаны вопросы использования услуг инфраструктуры поддержки, получения льгот	2	4
13.	Проработаны вопросы финансирования коммерциализации научной разработки	3	5
14.	Имеется команда для коммерциализации научной разработки	3	5
15.	Проработан механизм реализации научного проекта	2	4

	ИТОГО БАЛЛОВ	50	63
--	---------------------	----	----

При проведении анализа по таблице, приведенной выше, по каждому показателю ставится оценка по пятибалльной шкале. При этом система измерения по каждому направлению (степень проработанности научного проекта, уровень имеющихся знаний у разработчика) отличается. Так, при оценке степени проработанности научного проекта 1 балл означает не проработанность проекта, 2 балла – слабую проработанность, 3 балла – выполнено, но в качестве не уверен, 4 балла – выполнено качественно, 5 баллов – имеется положительное заключение независимого эксперта. Для оценки уровня имеющихся знаний у разработчика система баллов принимает следующий вид: 1 означает не знаком или мало знаю, 2 – в объеме теоретических знаний, 3 – знаю теорию и практические примеры применения, 4 – знаю теорию и самостоятельно выполняю, 5 – знаю теорию, выполняю и могу консультировать.

Оценка готовности научного проекта к коммерциализации (или уровень имеющихся знаний у разработчика) определяется по формуле:

$$B_{\text{сум}} = \sum B_i, \quad [18]$$

где $B_{\text{сум}}$ – суммарное количество баллов по каждому направлению;

B_i – балл по i -му показателю.

Значение $B_{\text{сум}}$ позволяет говорить о мере готовности научной разработки и ее разработчика к коммерциализации. Так, значение $B_{\text{сум}}$ получилось от 50 до 63, что значит перспективность выше средней, или же разработка действительно перспективна. Объемы инвестирования в текущую разработку низки. Улучшение инвестирования позволило бы провести более качественные и глубокие исследования.

4.1.4 Методы коммерциализации результатов научно – технического исследования

Существуют различные методы коммерциализации научных разработок. На данной стадии научной разработки, успешному продвижению способствует

торговля патентными лицензиями, с помощью которой будет достигнута передача третьим лицам интеллектуальной собственности на лицензионной основе. Не исключена и организация совместного предприятия типа «университет–производство», когда идеи первого воплощаются ресурсами второго. При коммерциализации научно-технических разработок продавец (т.е. владелец соответствующих объектов интеллектуальной собственности) преследует вполне определенную цель, которая определяется тем, куда в последующем он намерен направить полученный коммерческий эффект. Возможных путей немало:

- получение средств для продолжения научных исследований и разработок (получение финансирования, оборудования, уникальных материалов, других научно-технических разработок и пр.);

- одноразовое получение финансовых ресурсов для каких-либо целей (в качестве гранта);

- обеспечение постоянного притока финансовых средств.

Допускаются и различные сочетания перечисленных возможностей. При этом время продвижения товара на рынок во многом зависит от правильности выбора метода коммерциализации. Для данной работы был выбран инжиниринг - как средство продвижения результатов исследований. Инжиниринг предполагает предоставление на основе договора одной стороной (консультантом) другой стороне (заказчику) комплекса или отдельных видов инженерно-технических услуг, связанных с проектированием, вводом в эксплуатацию, производством продукции [19].

4.2 Инициация проекта

Группа процессов инициации состоит из процессов, которые выполняются для определения нового проекта или новой фазы существующего. В рамках процессов инициации определяются изначальные цели и содержание и фиксируются изначальные финансовые ресурсы. Определяются внутренние и внешние заинтересованные стороны проекта, которые будут

взаимодействовать, и влиять на общий результат научного проекта. Данная информация закрепляется в Уставе проекта.

Устав проекта документирует бизнес - потребности, текущее понимание потребностей заказчика проекта, а также новый продукт, услугу или результат, который планируется создать.

Устав научного проекта магистерской работы:

4.2.1 Цели и результат проекта

Информация по заинтересованным сторонам проекта представлена в (табл. 10).

Таблица 10.

<i>Заинтересованные стороны проекта</i>	
Заинтересованные стороны проекта	Ожидания заинтересованных сторон
НИ ТПУ	<ul style="list-style-type: none"> • Определение индомента в фармацевтической субстанции оптическими методами. • Научные открытия в области определения индомента. • Написание научных статей.

В (табл. 11) представлена информация об иерархии целей проекта и критериях достижения целей. Цели проекта должны включать цели в области ресурсоэффективности и ресурсосбережения.

Таблица 11.

<i>Цели и результат проекта</i>	
Цели проекта:	Определение нового противовоспалительного, обезболивающего средства индомента методом флуоресцентного анализа
Ожидаемые результаты проекта:	Обосновать возможность использования данной методики в лабораториях контроля качества
Критерии приемки результата проекта:	Надежность, повторяемость, точность измерений
Требования к результату проекта:	Требования:
	Воспроизводимость методики, экономическое и экологическое значение
	Упрощённая система определения индомента

4.2.2 Организационная структура проекта

На данном этапе работы решены следующие вопросы: кто входит в рабочую группу данного проекта, определена роль каждого участника в данном проекте, а также прописаны функции, выполняемые каждым из участников и их трудозатраты в проекте. Эта информация представлена в табличной форме (табл. 12).

Таблица 12.

Рабочая группа проекта

№ п/п	ФИО, основное место работы, должность	Роль в проекте	Функции	Трудо-затраты, час.
1	Короткова Е.И.	руководитель проекта	Отвечает за реализацию проекта, координирует деятельность участников проекта	603
2	Криницына З.В.	эксперт	Консультирует по вопросам финансового менеджмента, ресурсоэффективности и ресурсосбережения	2
3	Мезенцева И.Л.	эксперт	Консультирует по вопросам безопасности и жизнедеятельности	2
4	Рыманова И.Е.	эксперт	Консультирует по части английского языка	2
5	Переверзева Н.И.	исполнитель	Выполняет отдельные работы по проекту	1809
ИТОГО:				2418

В ходе реализации научного проекта, помимо магистранта, задействован ряд специалистов:

- *Руководитель проекта* – отвечает за реализацию проекта в пределах заданных ограничений по ресурсам, координирует деятельность участников проекта. В большинстве случаев эту роль выполняет руководитель магистерской диссертации.
- *Эксперт проекта* – специалист, обладающий компетенциями (специальными знаниями и опытом), которых нет у участников рабочей группы проекта и руководителя проекта. В магистерской работе эту роль выполняют консультанты.

- *Исполнитель по проекту* – специалист, выполняющий отдельные работы по проекту.

4.2.3 Ограничения и допущения проекта

Ограничения проекта – это все факторы, которые могут послужить ограничением степени свободы участников команды проекта, а также «границы проекта» - параметры проекта или его продукта, которые не будут реализованных в рамках данного проекта.

Таблица 13.

Ограничения проекта

Фактор	Ограничения/ допущения
Бюджет проекта	1651431 рублей
Источник финансирования	НИ ТПУ
Сроки проекта:	08.01.19г. – 24.05.19 г.
Дата утверждения плана управления проектом	24.12.2018 г.
Дата завершения проекта	24.05.2019г.

4.3 Планирование управления научно-техническим проектом

Группа процессов планирования состоит из процессов, осуществляемых для определения общего содержания работ, уточнения целей и разработки последовательности действий, требуемых для достижения данных целей.

План управления научным проектом должен включать в себя следующие элементы:

4.3.1 Иерархическая структура работ проекта

Иерархическая структура работ (ИСР) – детализация укрупненной структуры работ. В процессе создания ИСР структурируется и определяется содержание всего проекта. На (рис. 26) представлен шаблон иерархической структуры работ по научному проекту.

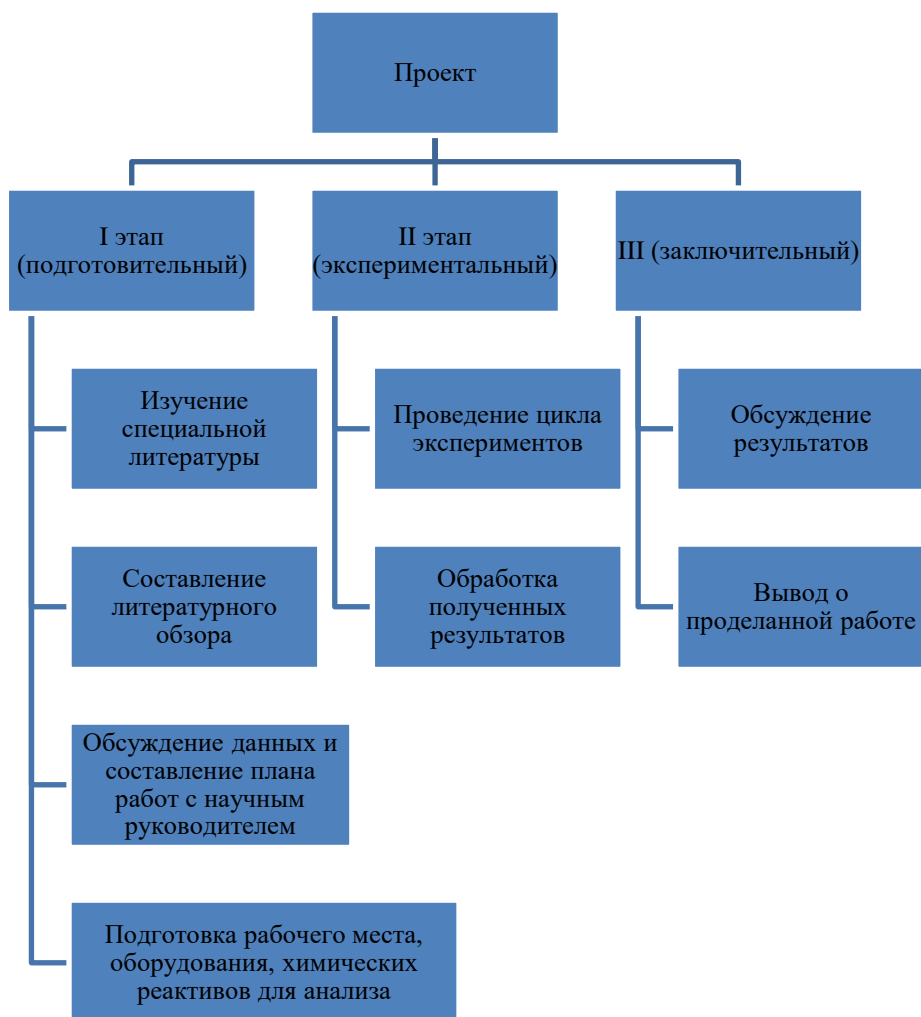


Рисунок 26. Иерархическая структура работы проекта

4.3.2 Контрольные события проекта

В рамках данного раздела определены ключевые события проекта, определены их даты и результаты, которые должны быть получены по состоянию на эти даты. Эта информация сведена в таблицу (табл. 14).

Таблица 14.

Контрольные события проекта

№ п/п	Контрольное событие	Дата	Результат (подтверждающий документ)
1	Литературный обзор по теме проекта	Январь 2019 г.	Литературный обзор в ВКР
2	Постановка цели и задач	Январь 2019 г.	Раздел цели и задачи в ВКР
3	Разработка плана экспериментальных работ	Февраль 2019 г.	План работ
4	Подбор растворителя для индоментила. Изучение стабильности индоментила в данном растворителе.	Февраль 2019 г.	Результаты экспериментов, представленных в ВКР

5	Подбор оптимальных условий для определения индоменила методом капиллярного электрофореза	Март 2019 г.	Результаты экспериментов, представленных в ВКР
6	Валидационная оценка методики анализа	Март 2019 г.	Результаты экспериментов, представленных в ВКР
7	Применение данной методики на объекте исследования	Апрель 2019 г.	Результаты экспериментов, представленных в ВКР
8	Обсуждение результатов. Доработка экспериментальной части ВКР	Апрель 2019 г.	Результаты экспериментов, представленных в ВКР
9	Оформление ВКР	Май 2019 г.	Результаты экспериментов, представленных в ВКР

4.3.3 План проекта

В рамках планирования научного проекта построен календарный и сетевой графики проекта.

Линейный график представляется в виде таблицы (табл. 15).

Таблица 15.

Календарный план проекта

Код работ ы (из ИСПР)	Название	Длитель- ность, дни	Дата начала работ	Дата окончани я работ	Состав участников (ФИО ответственных исполнителей)
1	Составление технического задания	2	08.01.19 г.	09.01.19 г.	Переверзева Н.И. Короткова Е.И.
2	Изучение литературы	7	14.01.19 г.	20.01.19г.	Переверзева Н.И.
3	Выбор направления исследования	5	21.01.19 г.	25.01.19 г.	Переверзева Н.И. Короткова Е.И.
4	Теоретические и экспериментальные исследования	61	28.01.19 г.	29.03.19г.	Переверзева Н.И. Короткова Е.И.
5	Обобщение и оценка результатов	5	8.04.19 г.	12.04.19 г.	Переверзева Н.И. Короткова Е.И.
6	Разработка технической документации и проектирование	30	15.04.19 г.	15.05.19 г.	Переверзева Н.И.
7	Оформление комплекта документации	4	21.05.19 г.	24.05.19 г.	Переверзева Н.И.
И т о г о:		114			

Диаграмма Ганта – это тип столбчатых диаграмм (гистограмм), который используется для иллюстрации календарного плана проекта, на котором работы по теме представляются протяженными во времени отрезками, характеризующимися датами начала и окончания выполнения данных работ. График приведен в (табл. 16).

Таблица 16.

Календарный план-график проведения НИОКР по теме

Код работы	Вид работ	Исполнители	Т _к , кал, дн.	Продолжительность выполнения работ														
				январь			февраль			март			апрель			май		
				1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3
1	Составление технического задания	Переверзева	2	■														
		Короткова		■														
2	Изучение литературы	Переверзева	7		■													
		Короткова																
3	Выбор направления исследования	Переверзева	5			■												
		Короткова				■												
4	Теор-ие и экспер-ые исследования	Переверзева	61				■	■	■	■	■	■						
		Короткова					■		■		■							
5	Обобщение и оценка результатов	Переверзева	5										■					
		Короткова											■					
6	Разработка технической документации и проектно-	Переверзева	30											■	■	■	■	
		Короткова																
7	Оформление комплекта документации	Переверзева	5															■
		Короткова																

■ - дипломник;
■ - руководитель.

4.3.4 Бюджет научного исследования

Бюджет затрат на выполнение НИР составлялся с учетом проведения НИР за пять месяцев (114 дней). Затраты на НИР рассчитывали по статьям калькуляции, которые включают две группы затрат прямые затраты и накладные затраты.

4.3.5 Расчет материальных затрат научно – технического исследования

Данная статья включает стоимость всех материалов, используемых при разработке проекта:

- приобретаемые со стороны сырье и материалы, необходимые для создания научно-технической продукции;

- покупные материалы, используемые в процессе создания научно-технической продукции для обеспечения нормального технологического процесса.

Все затраты на оборудование, реактивы, лабораторную посуду и средства защиты приведены в (табл. 17 – 21).

Стоимость оборудования, используемого при выполнении конкретного научного проекта и имеющегося в данной научно-технической организации, учитывается в виде амортизационных отчислений. Все расчеты по приобретению спецоборудования и оборудования, имеющегося в организации, но используемого для выполнения конкретной темы.

Таблица 17.

Материальные затраты на оборудование

Наименование	Количество, шт	Стоимость с НДС, руб/шт	Сумма, руб.	Срок эксплуатации, лет	Амортизация, руб (за 5 месяцев)
Спектрофлуориметр «Флюорат-02 Панорама» (г. Санкт-Петербург);	1	753000	753000	10	150600
Весы аналитические	1	44600	44600	10	1860
Итого:	152460 рублей				

Таблица 18.

Материальные затраты на реактивы

Наименование	Масса: кг, л	Стоимость с НДС, руб/кг	Сумма, руб
Индоментил	0,02	2730	154,6
Этанол	1	358	358
Метанол	3	546	1638
Ацетонитрил	1	467	467
Дмсо	1	650	650
Дмфа	1	650	650
Итого:	3917,6 рублей		

Таблица 19.

Материальные затраты на лабораторную посуду

Наименование	Количество, шт	Стоимость с НДС, руб/шт	Сумма, руб
Колба коническая	3	250	750
Флакон	30	2	60

пенициллиновый, 10 мл			
Мерный цилиндр, 100 мл	1	250	250
Дозатор пипеточный	1	2500	2500
Фильтровальная бумага	1	170	170
Итого:	3730 рублей		

Таблица 20.

Материальные затраты на средства защиты

Наименование	Количество, шт	Стоимость с НДС, руб/шт	Сумма, руб
Халат	2	1000	2000
Перчатки	2	100	200
Итого:	2200 рублей		

Таблица 21.

Общие материальные затраты на научно-технические исследования

Вид затрат	Сумма, руб
Материальные затраты на реактивы	3917,6
Материальные затраты на лабораторную посуду	3730
Материальные затраты на средства защиты	2200
Затраты на оборудование	152460
Итого:	162307,6

4.3.6 Основная заработная плата

В настоящую статью включается основная заработная плата научных и инженерно-технических работников, рабочих макетных мастерских и опытных производств, непосредственно участвующих в выполнении работ по данной теме. Величина расходов по заработной плате определяется исходя из трудоемкости выполняемых работ и действующей системы оплаты труда. В состав основной заработной платы включается премия, выплачиваемая ежемесячно из фонда заработной платы (размер определяется Положением об оплате труда) [20].

Расчет заработной платы научно-производственного и прочего персонала проекта проводили с учетом работы 2-х человек – научного руководителя и исполнителя (дипломник). На выполнение НИР понадобилось 98 рабочих дней. Баланс рабочего времени исполнителей представлен в (табл. 22).

Таблица 22.

Баланс рабочего времени

Показатели рабочего времени	Руководитель	Исполнитель
Календарное число дней	365	365
Количество нерабочих дней	58	62
- выходные дни	44	48
- праздничные дни	14	14
Потери рабочего времени	56	28
- отпуск	56	28
- невыходы по болезни	-	-
Действительный годовой фонд рабочего времени (в учет берется только 5 месяцев, отведенное на дипломную работу)	251	275

Расчет основной заработной платы сводится в (табл.23).

Таблица 23.

Расчёт заработной платы

Исполнитель	Руководитель	Инженер (дипломник)
Базовый оклад Z_b , руб.	26624 (ассистент, преподаватель кн)	19039,3 (младший научный сотрудник)
Премияльный коэффициент $k_{пр}$	1,2	1,2
Коэффициент доплат k_d	1,1	1,1
Районный коэффициент k_p	1,3	1,3
Месячная заработная плата Z_m , руб	$26624 \cdot (1,2+1,1) \cdot 1,3 = 79605,76$	$19039,3 \cdot (1,2+1,1) \cdot 1,3 = 56927,5$
Дневная заработная плата $Z_{дн}$, руб.*	$(79605,76 \cdot 48,4) / 251 = 15350,3$	$(56927,5 \cdot 11,2) / 275 = 2318,5$
Число рабочих дней T_p	32	114
Основная заработная плата, $Z_{осн}$, руб.	$15350,3 \cdot 32 = 491209$	$2318,5 \cdot 114 = 264309$
Коэффициент отчислений во внебюджетные фонды $k_{внеб}$	0,271	0,271
Отчисления на социальные нужды $C_{внеб}$, руб.	$491209 \cdot 0,271 = 133117$	$264309 \cdot 0,271 = 71627$
Коэффициент накладных расходов $k_{накл}$	0,7	0,7
Накладные расходы $C_{накл}$, руб	$491209 \cdot 0,7 = 343846$	$264309 \cdot 0,7 = 185016$
Научные командировки, руб.	-	-

На основании полученных данных по отдельным статьям затрат составляется калькуляция плановой себестоимости НИР.

Таблица 24.

Итоговые затраты на проект

Статьи затрат	Затраты, руб.
Материальные затраты на реактивы	3917,6
Материальные затраты на лабораторную	3730

посуду	
Материальные затраты на средства защиты	2200
Материальные затраты на оборудование	152460
Заработная плата	755518
Отчисления на социальные нужды	204744
Накладные расходы	528862
Итого	1651431

Анализ сметы затрат на выполнение научно-исследовательской работы позволяет сделать вывод о том, что существующий вариант решения, поставленный в магистерской диссертации, является наиболее приемлемым с позиции финансовой и ресурсной эффективности.

4.3.7 Матрица ответственности

Для распределения ответственности между участниками проекта формируется матрица ответственности (табл. 25).

Таблица 25.

Матрица ответственности

Этапы проекта	Короткова Е.И. руководитель проекта	Креницына З.В. эксперт	Мезенцева И.Л. эксперт	Рыманова И. Е. эксперт	Переверзева Н.И. исполнитель
Составление технического задания	О				
Изучение литературы					И,О
Выбор направления исследования	О, И				И,О
Теоретические и экспериментальные исследования	О, И				И,О
Обобщение и оценка результатов	О, И				И,О
Разработка технической документации и проектирование	О				И,О
Оформление комплекта документации	О, С	О, С	О, С	О, С	И,О

Степень участия в проекте может характеризоваться следующим образом:

Ответственный (О)– лицо, отвечающее за реализацию этапа проекта и контролирующее его ход.

Исполнитель (И) – лицо (лица), выполняющие работы в рамках этапа проекта.

Утверждающее лицо (У) – лицо, осуществляющее утверждение результатов этапа проекта (если этап предусматривает утверждение).

Согласующее лицо (С) – лицо, осуществляющее анализ результатов проекта и участвующее в принятии решения о соответствии результатов этапа требованиям [21].

4.3.8 План управление коммуникациями проекта

План управления коммуникациями отражает требования к коммуникациям со стороны участников проекта. План управления коммуникациями приведен в (табл. 26).

Таблица 26.

План управления коммуникациями

№ п/п	Какая информация передается	Кто передает информацию	Кому передается информация	Когда передает информацию
1.	Статус проекта	Руководитель проекта	Представителю заказчика	Ежеквартально
2.	Обмен информацией о текущем состоянии проекта	Исполнитель проекта	Участникам проекта	Еженедельно
3.	Документы и информация по проекту	Ответственное лицо по направлению	Руководителю проекта	Не позже сроков графиков и к. точек
4.	О выполнении контрольной точки	Исполнитель проекта	Руководителю проекта	Не позже дня контрольного события по плану управления

4.3.9 Реестр рисков проекта

Идентифицированные риски проекта включают в себя возможные неопределенные события, которые могут возникнуть в проекте и вызвать

последствия, которые повлекут за собой нежелательные эффекты. Возможные риски проекта приведены в (табл. 27).

Таблица 27.

Реестр рисков

№	Риск	Вероятность наступления (1-5)	Влияние риска (1-5)	Уровень риска*	Способы смягчения риска	Условия наступления
1	Технический	3	5	высокий	Повышение требований, проработка технологии	Неисправность оборудования
2	Организационный	5	5	высокий	Финансирование проекта, расстановка приоритетов	Нехватка ресурсов
3	Управление проектом	1	4	низкий	Долгосрочное планирование	Некомпетентное управление

4.4 Определение ресурсной (ресурсосберегающей), финансовой, бюджетной, социальной и экономической эффективности исследования

4.4.1 Оценка сравнительной эффективности исследования

Определение эффективности происходит на основе расчета интегрального показателя эффективности научного исследования. Его нахождение связано с определением двух средневзвешенных величин: финансовой эффективности и ресурсоэффективности.

Интегральный показатель финансовой эффективности научного исследования получают в ходе оценки бюджета затрат трех (или более) вариантов исполнения научного исследования (табл. 27). Для этого наибольший интегральный показатель реализации технической задачи принимается за базу расчета (как знаменатель), с которым соотносятся финансовые значения по всем вариантам исполнения.

Интегральный финансовый показатель разработки определяется как:

$$I_{\phi}^p = \frac{\Phi_{pi}}{\Phi_{\max}}, \quad [18]$$

где I_{ϕ}^p - интегральный финансовый показатель разработки;

Φ_{pi} – стоимость i-го варианта исполнения;

Φ_{max} – максимальная стоимость исполнения научно-исследовательского проекта (в т.ч. аналоги).

Полученная величина интегрального финансового показателя разработки отражает соответствующее численное увеличение бюджета затрат разработки в размах (значение больше единицы), либо соответствующее численное удешевление стоимости разработки в размах (значение меньше единицы, но больше нуля).

Интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов исполнения объекта исследования можно определить следующим образом:

$$I_m^a = \sum_{i=1}^n a_i b_i^a, \quad I_m^p = \sum_{i=1}^n a_i b_i^p \quad [18]$$

где I_m – интегральный показатель ресурсоэффективности вариантов; a_i – весовой коэффициент i-го параметра;

b_i^a , b_i^p – балльная оценка i-го параметра для аналога и разработки, устанавливается экспертным путем по выбранной шкале оценивания;

n – число параметров сравнения.

Расчет интегрального показателя ресурсоэффективности рекомендуется проводить в форме (табл. 28), пример которой приведен ниже.

Таблица 28.

Сравнительная оценка характеристик вариантов исполнения проекта

№	Объект исследования	Весовой коэффициент параметра	Разработанный метод	Метод аналога 1
1	Время (продолжительность анализа)	0,25	5	3
2	Эффективность (разделения)	0,25	5	4
3	Стоимость сырья	0,20	5	3
4	Дороговизна материалов (применение высокочистых дорогостоящих растворителей,	0,30	5	3

	хроматографических колонок и сорбента)			
	Итого	1	5	3,25

$$I_{\text{тп}} = 5 \cdot 0,25 + 5 \cdot 0,25 + 5 \cdot 0,2 + 5 \cdot 0,30 = 5$$

$$\text{Аналог 1} = 3 \cdot 0,25 + 4 \cdot 0,25 + 3 \cdot 0,2 + 3 \cdot 0,30 = 3,25$$

Аналог 1 – метод высокоэффективной жидкостной хроматографии

На основании проведенной сравнительной оценки характеристик проекта можно сделать вывод о том, что данный проект является более дешёвым по сравнению с предыдущими разработками. Также текущий проект является более эффективным, чем аналоговый. Но, стоит отметить, что проект нуждается в более детальной проработке, по нему необходима более полная оценка возможных рисков и детализация затрат.

Список публикаций студента

1. Н.И. Переверзева, Д.А. Вишенкова определение нового противовоспалительного, обезболивающего средства производного индометацина методом капиллярного электрофореза // XX Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулева «Химия и химическая технология в XXI веке», подсекция 3.1, Россия, Томск, 20-23 мая 2019г.

2. Н.И. Переверзева, Е.В. Булычева сравнение противомикробных консервантов методом флуориметрии // XIX Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулева «Химия и химическая технология в XXI веке», подсекция 3.1, Россия, Томск, 21-24 мая 2018г.

3. Н.И. Переверзева исследование качества фосфатных минеральных удобрений // XVIII Международная научно-практическая конференция студентов и молодых ученых имени профессора Л.П. Кулева «Химия и химическая технология в XXI веке», секция 3, Россия, Томск, 29 мая - 1 июня 2017 г.